

肺部吸入制剂的研究概况

徐景娜¹, 周学海¹, 杨敏¹, 郭志红¹, 李志万¹, 孙亮², 韩英^{2*}

1. 天津市医药集团技术发展有限公司, 天津 300303

2. 天津金耀集团有限公司, 天津 300450

摘要: 近年来由于环境等的影响, 呼吸道系统疾病的发病率越来越高。肺部吸入制剂起效快、生物利用度高、副反应少, 是治疗呼吸道系统疾病的理想剂型。肺部吸入制剂包括气雾剂、粉雾剂、软雾剂等。从肺部吸入制剂的分类、装置应用、体内外评价对肺部吸入制剂的研究概况进行综述。

关键词: 肺部吸入制剂; 装置应用; 体内外评价

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 12-2305-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.12.002

Research progress of pulmonary inhalations

XU Jingna¹, ZHOU Xuehai¹, YANG Min¹, GUO Zhihong¹, LI Zhiwan¹, SUN Liang², HAN Ying²

1. Tianjin Pharmaceutical Tech-Development Co., Ltd., Tianjin 300303, China

2. Tianjin KingYork Group Co., Ltd., Tianjin 300450, China

Abstract: In recent years, the incidence of respiratory diseases has become higher and higher due to the influence of the environment. Pulmonary inhalations are ideal drugs for treating respiratory diseases for having advantages of fast-acting, high bioavailability and few side effects. Pulmonary inhalations include metered dose inhaler, dry powder inhalation, soft mist inhalation, etc. This review summarizes the research situation of pulmonary inhalations from the classification, device application and *in vitro* and *in vivo* evaluation of pulmonary inhalations.

Key words: pulmonary inhalations; device application; *in vitro* and *in vivo* evaluation

肺部吸入制剂通过特殊的给药装置将药物直接递送到肺部, 可避免肝首过效应。此外, 肺部吸收面积大、肺泡表皮薄、酶降解反应少, 因此肺部吸入制剂具有起效快、给药量小、毒副作用低等优点, 是目前世界上公认的治疗哮喘病 (asthma) 和慢性肺阻病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 等呼吸道系统疾病的最好办法^[1]。例如, 硫酸沙丁胺醇气雾剂的最小起效量为 100 μg , 硫酸沙丁胺醇片的最小剂量为 2 mg, 硫酸沙丁胺醇气雾剂剂量明显小于口服片剂剂量, 疗效更好, 目前市售的主要为硫酸沙丁胺醇气雾剂。肺部吸入制剂的疗效取决于药物在肺部的有效沉积及分布, 受多种因素的相互影响, 包括气道结构、装置性能、处方理化性质、患者呼吸能力等。呼吸道分为上气道、传导气道 (气管-支气管气道)、交换气道 (肺泡)。大粒子一

般沉积在上气道, 2~5 μm 的细粒子一般沉积在传导气道, 小于 2 μm 的粒子吸入肺泡, 或由肺泡排出^[2]。减少药物在上气道的沉积, 提高药物在肺部的有效沉积量, 选择合适的体内外评价方式是肺部吸入制剂的研究重点。本文将从肺部吸入制剂的分类、装置应用、体内外评价 3 个方面对肺部吸入制剂的研究概况进行综述, 为后续研究者提供思路。

1 肺部吸入制剂的分类

肺部吸入制剂包括吸入气雾剂、干粉吸入剂 (dry powder inhaler, DPI)、软雾剂 (soft mist inhaler, SMI)、雾化吸入制剂 (nebulizer) 等, 气雾剂中的定量吸入气雾剂 (pressurized metered dose inhalers, p-MDI) 是目前研究热点, 下文将对定量吸入气雾剂、干粉吸入剂、软雾剂、雾化吸入制剂等各类吸入制剂的特点及研究现状进行阐述。

收稿日期: 2019-09-10

第一作者: 徐景娜 (1990—), 女, 硕士研究生, 研究方向为制剂研究。E-mail: 18222797213@163.com

*通信作者: 韩英, 女, 高级工程师, 研究方向为制剂研究。E-mail: hanying@tjpc.com.cn

1.1 定量吸入气雾剂

气雾剂是指将原料药或药物和附加剂与适宜的抛射剂共同置于具有特定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物喷出的肺部吸入制剂^[2]。定量吸入气雾剂是指定每1揲药量的气雾剂,由于极其便于携带、定量给药,且价格远低于干粉吸入剂,使得其成为处方数量最多,使用时间最长的肺部给药制剂。

定量吸入气雾剂处方中含有抛射剂,悬浮在抛射剂中的药物晶体可能会形成更大的絮状物,进而影响药物稳定性和均一性。Ferguson等^[4]应用了共混悬技术来提高定量吸入气雾剂的稳定性和均一性。定量吸入气雾剂的触发需要与患者的呼吸相配合,近50%的患者,尤其是老人和儿童对装置使用的协调性很差^[3]。呼吸触发的定量吸入气雾剂(ba-pMDIs)通过在传统加压部位加装流量触发系统,患者使用时装置可以自动协调气流与触发的相互作用,极大地改善了装置的使用缺陷。通过使用辅助垫片或带阀的容量腔,可以改善定量吸入气雾剂递送剂量的准确性^[5]。此外,随着人工智能的发展,未来有望用微型处理器来控制患者和装置之间的依从性^[6]。

1.2 干粉吸入剂

干粉吸入剂是指固体微粉化原料药单独或与合适的载体混合后,以胶囊、泡囊或多剂量贮库形式,采用特定的干粉吸入装置,由患者将雾化药物吸入至肺部的制剂^[7]。大部分干粉吸入剂受水分的影响,给处方工艺及体外评价研究带来不便。干粉吸入剂不需要抛射剂,但需要患者吸入,有最小吸气量的要求,疗效受患者吸气能力的影响。

干粉吸入剂需要载体协助将药物递送至肺部。其中,脂质体特殊的磷脂双分子层结构,可作为载体应用于吸入制剂,实现药物的局部或全身治疗,减少药物的给药量,提高药物的生物利用度。朱李飞等^[8]制备了白藜芦醇二棕榈酰卵磷脂脂质粉雾剂,克服了白藜芦醇水溶性差,生物利用度低的缺点。此外,肺部吸入制剂吸收较快,药物局部浓度容易过高,可能会对肺部造成影响。徐恩宇等^[9]以壳聚糖为载体制备了具有缓释功能的吸入粉雾剂,对于改善用药安全性有一定的指导意义。

1.3 软雾剂

软雾剂是一种手持式的、无抛射剂的、多剂量的新型吸入制剂。软雾剂剂型药物通过特定的给药装置,产生两个预定角度的液体细射流,这两个

细射流的相互碰撞进而产生柔软的薄雾。软雾剂产生雾的能量来源于装置上弹簧产生的机械能,不需要液体抛射剂,不需要患者主动吸入,患者对装置的依从性较小。软雾剂具有喷雾速度慢、喷雾持续时间长,口咽部沉积少,细粒子量占比大、用药剂量小的优点^[10]。Respimat®软雾剂是目前治疗支气管哮喘和COPD的最佳吸入器。

Hochrainer等^[11]的研究表明软雾剂的喷雾速度不到p-MDI的5倍。Voshaara等^[12]对异丙托溴铵的软雾剂和气雾剂进行了对比研究。其中,COPD患者SMI的日吸入量为5 μg或10 μg,p-MDI的日吸入量为36 μg。服用软雾剂患者的第一秒用力呼气容积(FEV₁)的峰值、用力肺活量(FVC)明显高于干粉吸入剂。Tamura等^[13]的研究表明噻托溴铵软雾剂在0.5~5 μm会产生两个双峰值,药物进入体内后,主要沉积部位有利于药物的吸收。目前临床上软雾剂剂型的药物较少,更多品种该剂型药物的研发是吸入制剂的研发重点。此外,软雾剂的单剂量体积为15 μL,限制了低溶解度药物在该剂型方面的应用。对于吸入软雾剂,目前FDA没有具体的参考指南、原则,可参考溶液型吸入制剂、气雾剂的相关指导原则。

1.4 雾化吸入制剂

气雾剂、粉雾剂、软雾剂单次给药剂量较小,雾化吸入治疗可以将含有药物的溶液或悬浮液雾化成大剂量的小液滴,且不受患者呼吸行为的影响。这是定量吸入气雾剂、干粉吸入剂、软雾剂无法满足的。雾化吸入制剂有喷射型、振动型、网状型和超声波型。喷射型和超声波型雾化剂需借助外力使用,用药时间较长,且不能准确定量。目前已研究出智能雾化系统,该系统与喷射型或振动型雾化器相连,可实现准确定量与靶向给药^[14]。新研究的手持式雾化吸入剂有望与市场上的定量吸入气雾剂、干粉吸入剂竞争^[15]。

1.5 其他

肺部吸入制剂多用于肺部疾病的治疗。此外,肺也可以作为一个通道,递送的药物通过气道表面进入人体血液系统,然后再到达其它组织器官。MannKind公司研发的吸入型胰岛素Afrezza在2006年撤市后,于2014年重新上市,与传统的胰岛素疗效相当,Afrezza起效更快^[16]。

2 肺部吸入制剂的装置应用

不同类型的吸入制剂有各自的优缺点,但在吸入制剂的发展中形成了一个共识,即肺部吸入剂

的疗效,取决于药物和装置的共同作用。因此,患者对装置的使用熟练和偏好程度也是目前影响其疗效的重要因素,有研究表明装置使用不当会造成病情恶化^[17]。智能化装置的应用是未来吸入剂的突破方向。FDA新上市的丙酸氟替卡松/沙美特罗(Airduo®Digihaler™)装置内置传感器,可以检测使用时的流速,进而可以追踪患者对吸入器的使用情况,有助于判断患者对装置的依从性,进而指导患者用药。目前FDA已上市的吸入制剂的装置信息见表1^[18-19]。

表1 FDA上市的装置信息
Table 1 Approval devices of FDA

剂型	装置名
气雾剂	Autohaler®, Redihaler®
粉雾剂	胶囊型 Spinhaler®, Rotahaler®, Aerolizer®, HandiHaler®, Cyclohaler®
	泡囊型 Diskhaler®, Diskus®
	贮库型 Turbuhaler®, Twisthaler®, ethaler®, Novolizer®, Easyhaler®, Flexhaler®
	呼吸驱动型 Respiclick®
	数字吸入型 Digihaler®
软雾剂	Respimat®

3 肺部吸入制剂的体内外评价

肺部吸入制剂由于给药装置和递药部位的特殊性,决定了其体内外评价方式的复杂性。肺部吸入制剂的药物递送量依赖于患者的呼吸能力、气道结构及患者与装置的协调性,不同患者到达肺部的药量可能不一致。此外,由于药物在口、咽、喉等部位的沉积及纤毛的清除作用,递送到肺部的药物量会明显小于标示量。肺部吸入制剂为肺部给药,血药浓度不能完全代表药物的起效量。因此,吸入制剂的生物等效性评价需借助体内外相结合的方式。

3.1 肺部吸入制剂的体外评价

FDA布地奈德混悬液指导原则指出,吸入的制剂的体外评价需借助PBE模型^[20]。PBE模型中吸入制剂的体外评价指标有:递送剂量均一性、空气动力学粒径分布、喷雾形态等。其中空气动力学粒径是评价吸入制剂性能的重要指标,分析方法有撞击法、激光衍射法、拉曼成像技术等^[21]。但这些方法容易受到温度、湿度等试验条件的影响,在一定程度上不能反应药物在肺部的实际沉积情况。此外,呼吸系统上气道的功能是将吸入的空气到达肺部之前,加热并润湿到气体相对湿度大于99%,体

外分析也很难完全模拟上气道的功能,不能完全反映药物在上气道的沉积情况^[22]。Koullapis^[23]利用简化的肺部模型模拟粒子在气道中的流体动力学,进而预测粒子在肺不同部位的沉积。Huh等^[24]应用3D气管模型法以一定的比例模拟人体的器官,预测肺部对外源性物质的反映。

3.2 肺部吸入制剂的体内评价

肺部吸入制剂由于给药部位的特殊性,血浆浓度不能代表实际的起效量,体内评价方式更复杂。肺部吸入制剂的体内评价方式除传统药动力学研究方法外,有研究将细胞药动学^[25]、动物评价模型^[26]、 γ -射线扫描法^[27]等应用于肺部吸入制剂的体内评价中。动物药动学在一定程度上可以反映肺部给药后,药物的吸收、分布及代谢情况。动物评价模型是肺部吸入制剂药动学评价中应用较多的一种评价方式。肺部吸入制剂除在口咽等部位的沉积外,部分还会被黏液纤毛清除,细胞药理学研究可以直接反应呼吸道细胞对药物的吸收能力。 γ -射线扫描法是将放射性示踪物与药物共同作用于受试对象,利用 γ -射线扫描可确定药物在肺部的沉积。该方法重现性良好,但需要特定的设备,且需受试者暴露在特定的放射性环境中,在临床上有一定的使用限制^[27]。

4 结语

肺部吸入制剂作为治疗呼吸道系统疾病的首选药物,由于给药部位的特殊性,可能会使肺部发生其它病变。在改善药物剂型的同时,同时也应加强用药安全性的研究。此外,肺部吸入制剂的疗效受药物和装置的共同影响,药物的处方工艺研究和装置评价研究缺一不可。装置评价研究中,计算机模拟的技术应用及评价模型的建立是研究热点。目前肺部吸入制剂的疗效受患者对装置依性影响很大,便携式及智能化装置的研究是未来吸入制剂研究的突破方向。软雾剂作为一种新型吸入制剂,且性能优于其它吸入制剂,但目前国内软雾剂的应用较少,品种单一,经济成本较高。提高软雾剂的应用,加强软雾剂新品种药物的研发是未来吸入制剂研究的重点。

参考文献

- [1] Cazzola M, Matera M G. Bronchodilators: current and future [J]. Clin Chest Med, 2014, 35(1): 191-201.
- [2] 方亮. 药剂学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [3] Yawn B P, Colice G L, Hodder R C. Practical aspects of inhaler use in the management of chronic obstructive

- pulmonary disease in the primary care setting [J]. Int J COPD, 2012, 7: 495-502.
- [4] Ferguson, G T, Hickey A J, Dwivedi S. Co-suspension delivery technology in pressurized metered-dose inhalers for multi-drug dosing in the treatment of respiratory diseases [J]. Resp Med, 2018, 134: 16-23.
- [5] Lavorini F, Fontana G A, Usmani O S. New inhaler devices — the good, the bad and the ugly [J]. Respiration, 2014, 88(1): 3-15.
- [6] Newman S. Improving inhaler technique, adherence to therapy and the precision of dosing: major challenges for pulmonary drug delivery [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2014, 11: 365-378.
- [7] 周 扬, 刘 力, 徐德生, 等. 计算流体力学用于生地黄低聚糖干粉吸入剂所选装置的模拟验证 [J]. 中草药, 2017, 48(6): 1117-1125.
- [8] 朱李飞, 刘晓妍, 陈红君, 等. 白藜芦醇二棕榈酰卵磷脂脂质粉雾剂的制备及其抗菌作用研究 [J]. 中草药, 2018, 49(24): 5803-5811.
- [9] 徐恩宇, 杨 梅, 郭 静, 等. 具有复合功能的肺吸入粉雾剂的研究 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(23): 2822-2826.
- [10] Nicholas B, Carrigy R Y, Harrison M, et al. Anti-Tuberculosis Bacteriophage D29 Delivery with a vibrating mesh nebulizer, jet nebulizer, and soft mist inhaler [J]. Pharm Res, 2017, 34(10): 2084-2096.
- [11] Hochrainer D, Holz H, Kreher C, et al. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist™ inhaler and pressurized metered dose inhalers [J]. Aerosol Med, 2005, 18: 273-82.
- [12] Voshaara T, Lapidus R, Maleki-Yazdi R, et al. A randomized study of tiotropium Respimat® Soft Mist™ Inhaler vs. ipratropium pMDI in COPD [J]. Resp Med, 2018, 102(10): 32-41.
- [13] Tamura G, Ichinose M. Comparison of performance of two inhalers for tiotropium, called Handihaler and Respimat SMI [J]. Kokyu, 2012, 31: 1065-1069.
- [14] Lavorini F, Fontana G A, Usmani O S. New inhaler devices - the good, the bad and the ugly [J]. Respiration, 2014, 88(1): 3-15.
- [15] Darba J, Ramírez G, Sicras A, et al. The importance of inhaler devices: the choice of inhaler device may lead to suboptimal adherence in COPD patients [J]. Int J COPD, 2015, 10: 2335-2345.
- [16] 李玉红. 吸入型胰岛素新制剂: Afrezza [J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(2): 81-85.
- [17] Molimard M, Raherison C, Lignot S, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation and inhaler device handling: real-life assessment of 2935 patients [J]. Eur Resp J, 2017, 49(2). DOI: 10.1183/13993003.01794-2016.
- [18] Rogliani P, Calzetta L, Coppola A, et al. Optimizing drug delivery in COPD: The role of inhaler devices [J]. Resp Med, 2017, 124: 6-14.
- [19] FDA. FDA Approved Drug Products [EB/OL]. (2017-04-14)[2019-10-22]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
- [20] FDA. Draft Guidance on Budesonide [EB/OL]. (2012-09-01) [2019-10-22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Budesonide_Inhalation_Sus_20929_RC_09-12.pdf.
- [21] Jetzer M W, Morrical B D, Schneider M, et al. Probing the particulate microstructure of the aerodynamic particle size distribution of dry powder inhaler combination products [J]. Int J Pharm, 2017, 538(1/2): 30-39.
- [22] Newman S. *Respiratory drug delivery: essential theory and practice* [M]. Richmond: Davis Healthcare International Publishing, 2009.
- [23] Koullapis P G, Hofemeier P, Sznitman J, et al. An efficient computational fluid-particle dynamics method to predict deposition in a simplified approximation of the deep lung [J]. Eur J Pharm Sci, 2018, 113: 132-144.
- [24] Huh D, Leslie D C, Matthews B D. A human disease model of drug toxicity-induced pulmonary edema in a lung-on-a-chip microdevice [J]. Sci Transl Med, 2012, 4 (159): 147-159.
- [25] Suzuki E Y, Amaro M I, de Almeida G S, et al. Development of a new formulation of roflumilast for pulmonary drug delivery to treat inflammatory lung conditions [J]. Int J Pharm, 2018, 550(1/2): 89-99.
- [26] Boger E, Evans N, chappell M, et al. Systems Pharmacology approach for prediction of pulmonary and systemic pharmacokinetics and receptor occupancy of inhaled drugs [J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2016, 5(4): 201-210.
- [27] Bennett W D, Xie M, Zeman K, et al. Heterogeneity of particle deposition by pixel analysis of 2D gamma scintigraphy images [J]. J Aeros Med Pulm Drug Deliv, 2015, 28(3): 211-218.
- [28] De Backer W, Devolder A, Poli G, et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients [J]. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2010, 23(3): 137-148.