

· 呼吸系统疾病用药专栏 ·

肺部给药系统研究进展

方孟香, 张华, 曹铭晨

(山东中医药大学药学院, 济南 250355)

摘要 肺部给药系统是近十几年发展起来的新给药系统, 制剂组成和给药方式与一般制剂有明显区别, 具有肺部药物浓度高、无首关效应、药物吸收快等优点, 目前成为肺部疾病治疗和促进大分子药物吸收的重要手段。该文通过对肺部给药所用药物、辅料、吸入装置及临床应用进行分析, 总结了近年来肺部给药系统的研究进展和特点优势, 以期肺部给药深入研究提供参考。

关键词 肺部给药系统; 载体; 吸入装置

中图分类号 R944.7

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2018)03-0302-04

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.03.007

Research Progress of Pulmonary Drug Delivery System

FANG Mengxiang, ZHANG Hua, CAO Mingchen (School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

ABSTRACT The pulmonary drug delivery system is a new drug delivery system developed in recent decade. Its composition and mode of administration are obviously different from those of the general preparation. The advantages of pulmonary drug delivery system include high local drug concentration, no first pass effect and fast drug absorption. Currently, it has become an important means of treating lung diseases and promoting the drug absorption of macromolecules. The drug categories, excipients, inhalation devices and clinical application of pulmonary drug administration were analysed by literature reviews. Furthermore, the research progress and characteristics of pulmonary drug delivery system in recent years were also summarized, which provide reference for further study of pulmonary drug delivery.

KEY WORDS Pulmonary drug delivery system; Carrier; Inhalation device

肺部给药系统 (pulmonary drug delivery system, PDDS) 是指药物经特殊给药装置直接进入呼吸道发挥局部或全身治疗作用的给药系统。由于肺部吸收面积大, 降解酶少, 肺泡通透性高, 物质交换距离短, 甚至蛋白质和多肽也可通过肺泡表面被吸收^[1]。PDDS 剂型包括定量吸入气雾剂、雾化剂和干粉吸入剂等, 近年来多用于哮喘、肺气肿、慢性阻塞性肺疾病等的治疗。

PDDS 制剂组成与一般制剂有明显区别, 给药方式也较特殊, 对药物、载体、给药设备要求较高。笔者在本文对 PDDS 研究的新进展进行总结, 以期研究者提供参考。

1 PDDS 的药物及载体

1.1 药物 药物在肺部的吸收方式主要是被动扩散,

收稿日期 2016-11-19 修回日期 2017-01-22

作者简介 方孟香 (1992-), 女, 山东青岛人, 在读硕士, 主要研究方向: 中药新剂型与新技术。E-mail: 1083045207@qq.com。

通信作者 张华 (1967-), 女, 山东济南人, 副教授, 博士, 主要研究方向: 中药新剂型与新技术。E-mail: zhongyiyao77@126.com。

药物性质影响药物的肺部吸收。一般分子量小、脂溶性好、油-水分配系数合适的药物易被吸收, 如沙丁胺醇、特布他林、沙美特罗、异丙托溴铵、噻托溴铵、布地奈德、丙酸氟替卡松、盐酸氨溴索、妥布霉素等^[2-6]。随着研究的深入, 肺部给药适宜的药物范围也在不断扩大。多肽、蛋白质类大分子药物的肺部给药, 如受药学界关注的热点之一胰岛素的肺部给药, Mankind 公司新推出的吸入式胰岛素制剂 Afrezza 在美国已被批准上市^[7]。此外, 一些疫苗及其他生物制品的 PDDS 也在研究中。

1.2 载体 在 PDDS 中, 载体作为药物喷射动力、药物溶剂或稀释剂, 实现药物的分装及分散, 以改善药物的流动性、吸湿性等。

1.2.1 常用载体 不同类型肺部给药制剂的载体各有差异。干粉吸入剂常用的载体有乳糖、甘露醇、赤藓糖醇、木糖醇和阿拉伯胶等^[8], 其中粒径 60~80 μm 的乳糖是常用载体, 患者吸气时药物小粒子从载体表面脱落进入气管, 载体因动量 (指物体质量和速度的乘积) 大落入口咽部, 然而会影响蛋白质和多肽等药物, 且不适合糖尿病患者使用^[9]。因此, 有必要寻找适宜蛋白质或多肽吸入的其他载体。人胰岛素干粉吸入剂

使用富马酰基二酮哌嗪和聚山梨酯 80 组成的载体颗粒。与乳糖相比,甘露醇不易吸湿,且能稳定蛋白质,近几年来很多研究者用甘露醇替代乳糖作为干粉吸入剂的载体^[8]。

气雾剂的抛射剂是药物的溶剂和稀释剂,主要是一些低沸点的液化气体。过去常用氟氯烷烃类物质(chlorofluorocarbon, CFC),由于其破坏大气臭氧层,现在应用较少。目前使用新型抛射剂氢氟烷(hydrofluoroalkane, HFA)代替氟利昂,四氟乙烷和七氟丙烷是最有应用前景的两种氢氟烷。HFA 替代 CFC 后,定量吸入气雾剂(metered dose inhaler, MDI)疗效增强,且能够产生更细的雾滴,减少在口咽部的截留,有望减少给药剂量。目前国外已有至少 20 个 HFA-MDI 产品成功上市^[10]。

1.2.2 新型载体 肺部给药的新型载体也一直在研究与开发中,如吸入和沉积性能优良的新载体-花粉状的羟基磷灰石粒子^[9]。目前常用的氨茶碱口服制剂和注射液,血药浓度波动大,易产生变态反应等不良反应。崔娟娟等^[11]以壳聚糖、 β -环糊精为混合载体,采用喷雾干燥法制备的茶碱/壳聚糖/ β -环糊精缓释微球,肺部给药后具有缓释作用,能减小血药浓度峰谷波动,血药浓度平稳,能大幅度减少给药次数,提高患者顺应性,且载药量和包封率良好,适应工业大生产的要求。抗结核药主要以口服或注射等途径给药,普遍存在肝脏、胃肠道不良反应。钦富华等^[12]采用低密度多孔聚乳酸-羟基乙酸共聚物制备利福平微球,并采用膜透析法考察多孔微球的体外释放行为,发现这种递送抗结核药物的新载体可直接将药物输送至靶部位,所制备的药物具有适宜的吸入特性和肺部沉积率,能提高疗效,降低不良反应。梁平^[13]采用薄膜分散-超声法制备人参皂苷 Rg₁ 脂质体,通过脂质体磷脂双分子层缓控释放药物,能提高药物稳定性,平稳血药浓度,且能显著提高生物利用度,在小鼠体内的绝对生物利用度达到 69.27%,而口服肠溶片仅 1%~20%。

2 PDDS 的吸入装置

肺吸入微粒的粒径直接影响其在肺部的沉积形式和部位^[14]。粒径控制是药物顺利进入肺部,微粒的粒径以 1.0~5.0 μm 最适宜。粒径 >8.0 μm 的粒子不能进入细支气管内,粒径 <0.5 μm 的粒子易随呼吸被呼出体外^[15],因而需要特殊的吸入装置来保证药物粒径。

2.1 气雾剂带定量阀门的吸入装置 气雾剂需要抛射剂,抛射剂室温下蒸汽压很高,依据给药需求确定抛射剂的组成。该气雾剂给药装置的关键部件是定量阀门。由定量阀门控制剂量且药物密闭于容器提高了稳定性。

一般药物浓度越高,黏度越大,需要的抛射动力越大。因多肽、蛋白类药物分子量大,有较大的黏度,一般抛射剂满足不了给药需求,因而不适于制成气雾剂^[15]。

美国 Sagentia 医疗器械公司开发出带有正确使用视听功能的给药装置,患者可依据装置上不同颜色的小型 LED 灯,培养正确的使用习惯^[1],避免因使用不当,使大部分药物无法进入肺部。已获专利的 QYW-V 型药物雾化器(图 1)是连接定量气雾吸入剂与呼吸机环路的桥梁,汤葳等^[16]对因慢性阻塞性肺疾病导致呼吸衰竭的患者,通过 MDI 和储气罐吸入溴化异丙托品和沙丁胺醇,有效改善了患者呼吸的动力机制。

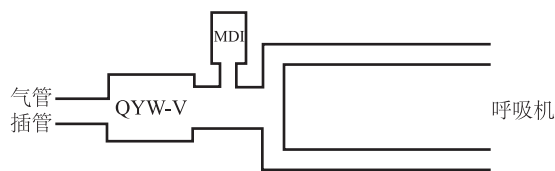


图 1 QYW-V 型药物雾化器示意图

Fig.1 Schematic diagram of QYW-V drug atomizer

2.2 雾化吸入剂(nebulizer) 雾化吸入剂常见的装置有压缩式雾化器(也称射流式雾化器)、超声雾化器、射流空吸式雾化器、浮标式氧气吸入器等^[17]。这些装置无法控制给药剂量,吸入持续时间长,效果差且较不易携带。陈曦^[18]设计出一种创新型压电驱动的振动网孔式雾化器,能够产生粒径更小、粒度分布更窄的雾滴,特别适合低黏度流体的微米级雾化。自调式气溶胶给药系统 1-nebTM 实现了疾病的个体化治疗,即根据患者的个体呼吸状况进行雾化过程的适时调整^[1]。Pari 公司的 eFlow 型雾化器是振动网孔式雾化器,如图 2 所示,采用垂直放置的网孔与容器相连,气雾从水平中间喷出,经一个小容器产生雾气,能雾化水溶液、悬浮液^[19]。

2.3 干粉吸入剂(dry powder inhalation, DPI) DPI 不受定量阀门限制,可避免气雾剂使用氟氯烷烃类物质带来的问题,易于携带和使用,更适于大分子药物。其使用装置也在不断优化。但 DPI 有吸气流速依赖性。传统的干粉吸入装置完全依赖患者的吸气流速实现药物颗粒的分散,造成经肺递送效率低且不稳定。胶囊型例如勃林格殷格翰公司的 HandiHaler,该药是噻托溴铵(Spiriva)单剂量给药采用的一种给药装置;泡罩型如葛兰素史克公司生产的 Diskus,该药是沙美特罗+氟替卡松(Advair)复方药多剂量给药装置;多剂量贮库型如阿斯利康公司生产的 Turbuhaler,该药是富马

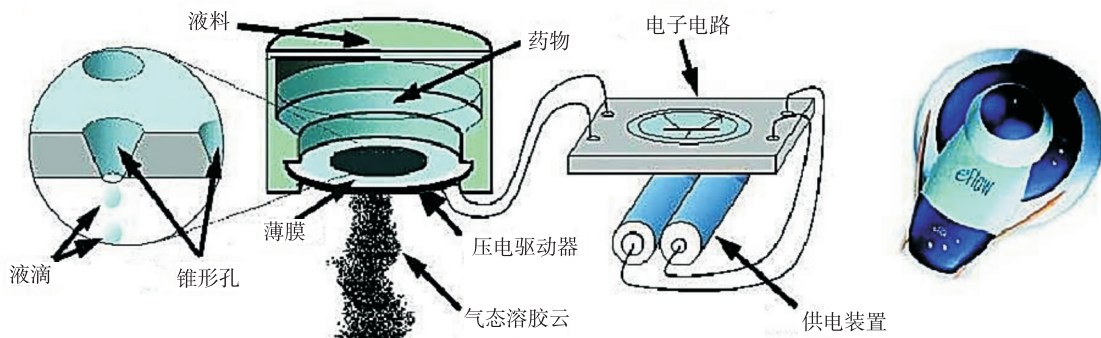


图2 eFlow型雾化器工作原理

Fig.2 Principle of eFlow atomizer

酸福莫特罗+布地奈德(Symbicort)^[20]药物加压定量吸入给药装置,这些吸入器可感知患者呼吸,使吸入和呼吸同步^[14]。周恩龙^[17]设计了新型干粉吸入装置,采用筛网微孔作为药物颗粒分散的新途径,能够对药物粉末进行主动分散,流道结构能够减少出口处药物与内壁的碰撞,从而将肺吸入效率提高至46.55%,远优于传统干粉吸入器。

3 PDDS的临床应用

3.1 肺部感染 在肺部感染的传统治疗中,长期使用抗菌药物可产生耐药性菌株,导致抗感染治疗效果不理想。中药注射剂在抗感染治疗中耐药性发生率远低于其他抗菌药物。陈爱等^[21]将清开灵注射用灭菌粉未经肺部给药,以期直接作用于呼吸道发挥作用,发现该给药方式不良反应不明显,可有效降低脑卒中患者并发肺部感染发生率。

雾化吸入盐酸氨溴索能够促进痰液排出,缓解呼吸道阻力,易被呼吸道黏膜等吸收,利于发挥药效^[22]。栗乃叶^[23]研究表明,相比于静脉滴注给药,盐酸氨溴索雾化吸入缓解临床症状更快。刘红怡^[5]对44例老年肺炎患者进行疗效观察,对照组采用常规疗法,观察组在此基础上雾化吸入盐酸氨溴索,结果观察组老年肺部感染疗效确切,有效率93.18%。此外,雾化吸入也是小儿肺炎重要的治疗手段之一^[22]。

3.2 哮喘 肺部吸入给药治疗哮喘已被全球哮喘防治倡议推荐作为首选治疗方案^[2]。中国《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》指明吸入糖皮质激素(inhaled corticosteroids, ICS)是哮喘急性发作和长期控制的一线药物^[24]。目前已上市的ICS有硫酸沙丁胺醇气雾剂、倍氯米松气雾剂、丙卡特罗粉雾剂^[14]等。

黄伟媛等^[3]采用布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗轻、中重度急性哮喘发作,总有效率分别达到97.92%和73.33%。董灵芝等^[2]采用布地奈德混悬液

联合复方异丙托溴铵雾化吸入治疗小儿哮喘,疗效高,不良反应小。

3.3 肺癌 TATSUMURA等^[25]研究雾化吸入氟尿嘧啶,10例患者抗肿瘤应答率达60.0%,纤支镜检查发现肿瘤消退明显。CHOU等^[26]采用脂质体顺铂雾化吸入治疗骨肉瘤肺转移患者19例,其中8例患者病灶直径缩小到 ≤ 2 cm,无患者出现血液学毒性、肾脏和耳毒性等反应,且血液中顺铂浓度非常低。LEMARIE等^[27]让11例肺癌患者连续9周(每周1次)雾化吸入吉西他滨,且分组吸入不同的剂量,结果证明此法对于肺癌患者安全有效。D'LIMA等^[28]发现吸入白细胞介素-2能激活全身免疫系统的免疫应答,使肿瘤部位T细胞和巨噬细胞增加,从而发挥抗肿瘤作用。

3.4 慢性阻塞性肺疾病 临床治疗慢性阻塞性肺疾病常用药物为ICS和支气管扩张药。较口服给药,ICS不良反应发生率较低。王玮等^[4]发现联合吸入噻托溴铵及沙美特罗丙酸氟替卡松治疗慢性阻塞性肺疾病,支气管扩张效果更好,肺部功能指标明显改善,能有效控制慢性阻塞性肺疾病的急性发作。噻托溴铵可改善患者肺容量、肺功能、呼吸困难和运动耐力,被认为是慢性阻塞性肺疾病一线维持治疗的金标准。茆达特罗(arcapta neohaler, ultra-LABA)是在美国获批的首个每日1次用于慢性阻塞性肺疾病维持治疗的吸入型长效 β 受体激动药^[20]。

3.5 肺结核 传统抗结核药物以口服或注射给药途径为主,普遍存在肝脏、胃肠道不良反应及长期给药出现耐药性的问题。但经细支气管-肺途径将药物直接输送至靶部位,不仅可提高药物疗效,还可降低不良反应及耐药性发生率^[9]。王栋等^[29]将40例痰菌阳性的结核病患者随机分为治疗组和对照组,治疗组进行氧驱动雾化吸入,治疗1个月后与对照组相比,排菌时间缩短,中毒症状缓解,疗效明显提高。

3.6 糖尿病 吸入胰岛素 Afrezza 经吸入到达肺部进入血液循环后,分布与代谢情况与常规人胰岛素(regular human insulin, RHI)相似,并且可显著降低低血糖、体质量增加的风险。对于 1 型糖尿病,Afrezza 疗效与其他速效胰岛素相当;对于 2 型糖尿病,与安慰药相比,可显著降低 HbA1c 水平^[7]。

4 讨论

在肺部给药制剂研究中,剂型的选择及处方的设计极为关键,如何提高载药量,控制粒径大小,空气流体力学、粉雾形成技术的研究等十分重要。同时还需建立体内相关性评价方法,为 PDDS 的有效性和安全性提供保障。随着新技术应用越来越多,给药系统不断完善,更多性能优良辅料的开发,PDDS 将得到更大的发展,更多药物将通过肺部给药应用于临床。

参考文献

- [1] 张仲源,连佳,张慧生,等.肺部给药系统中的先进技术应用[J].中医外治杂志,2012,21(5):57-58.
- [2] 董灵芝,任志艳,董书领,等.布地奈德混悬液联合复方异丙托溴铵雾化吸入治疗小儿哮喘的疗效及护理[J].实用临床医药杂志,2015,19(8):97-100.
- [3] 黄伟媛,张华强,潘静焱.布地奈德联合特布他林雾化吸入对急性哮喘发作的临床疗效[J].安徽医学,2015,36(10):1249-1251.
- [4] 王玮,皇甫秋强.联合吸入噻托溴铵及沙美特罗丙酸氟替卡松治疗慢性阻塞性肺疾病的临床研究[J].中国基层医药,2015,22(2):282-284.
- [5] 刘红怡.雾化吸入盐酸氨溴索治疗老年肺部感染的疗效观察[J].医药前沿,2015,5(10):126-127.
- [6] 孙杰,石劲敏,翁琳琳,等.妥布霉素吸入与注射给药后在大鼠体内的分布[J].中国医药工业杂志,2015,46(8):871-875.
- [7] 梁瑶,谢铮铮,孙路路.新型抗糖尿病药吸入式胰岛素制剂 Afrezza[J].中国新药杂志,2015,24(12):1321-1325.
- [8] 周洁雨,张兰,毛世瑞.蛋白及多肽药物干粉吸入剂研究新进展[J].药科学报,2015,63(7):814-823.
- [9] 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.
- [10] 雷伯开,金方.药用定量吸入气雾剂中氟里昂抛射剂替代的研究进展[J].中国医药工业杂志,2007,38(6):447-451.
- [11] 崔娟娟,陈娟,赵桂云,等.氨茶碱/壳聚糖/ β -环糊精肺吸入缓释微球的特性研究[J].潍坊医学院学报,2013,35(5):324-327.
- [12] 钦富华,蔡雁,赵黛坚,等.多孔利福平 PLGA 微球的制备工艺研究[J].安徽医药,2015,19(7):1241-1244,

1245.

- [13] 梁平.人参皂苷 Rg1 脂质体肺部给药研究[D].昆明:昆明医学院,2009:1-55.
- [14] 金义光,李森.肺部给药系统及其治疗肺部疾病的进展[J].国际药学研究杂志,2015,58(3):289-295,322.
- [15] 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.
- [16] 汤葳,李敏,邓伟吾.机械通气患者支气管舒张剂的吸入治疗[J].中华结核和呼吸杂志,2000,48(7):57-58.
- [17] 周恩龙.新型干粉吸入器的设计与分析[D].苏州:苏州大学,2014:1-73.
- [18] 陈曦.基于压电驱动的振动网孔式雾化器的设计[D].苏州:苏州大学,2013:1-77.
- [19] 朱寅.新型压电致动网孔式雾化器设计[D].南京:东南大学,2006:1-79.
- [20] 汤森路透.聚焦慢性阻塞性肺病治疗药物[J].药学进展,2014,56(10):783-792.
- [21] 陈爱,杜凤莲,陈逢俭,等.清开灵雾化吸入对控制脑卒中患者肺部感染及住院费用的影响[J].国际护理学杂志,2015,36(13):1800-1801.
- [22] 彭秋莹.氧气驱动雾化吸入盐酸氨溴索治疗小儿肺炎的临床疗效观察[J].中国现代药物应用,2015,9(11):161-162.
- [23] 栗乃叶.盐酸氨溴索不同给药方式治疗新生儿肺炎的疗效观察[J].中国处方药,2015,14(9):56-57.
- [24] 申昆玲,邓力,李云珠,等.糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识(2014 年修订版)[J].临床儿科杂志,2014,32(6):504-511.
- [25] TATSUMURA T, KOYAMA S, TSUJIMOTO M, et al. Further study of nebulisation chemotherapy, a new chemotherapeutic method in the treatment of lung carcinomas: fundamental and clinical[J]. Brit J Cancer, 1994, 68(6):1146-1149.
- [26] CHOU A J, RENU GUPTA M D, BELL M D, et al. Inhaled lipid cisplatin (ILC) in the treatment of patients with relapsed/progressive osteosarcoma metastatic to the lung[J]. Pediatric Blood Cancer, 2013, 60(4):580-586.
- [27] LEMARIE E, VECCELLIO L, HUREAUX J, et al. Aerosolized gemcitabine in patients with carcinoma of the lung: feasibility and safety study[J]. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2011, 24(6):261-270.
- [28] D' LIMA D D, CHEN P C, JR C W C. Osteochondral grafting: effect of graft alignment, material properties, and articular geometry[J]. Open Orthopaedics J, 2009, 3(1):61-68.
- [29] 王栋,杨君昭.氧气驱动雾化吸入治疗菌阳肺结核患者 40 例的护理分析[J].医学信息(下旬刊),2011,24(1):222-224.