经口吸入制剂的研究进展

鲁成浩[1,2,3]，刘阿利[1,2,3]，王庆娟[1,2,3]，冯 中[1,2,3]，张贵民[1,2,3]*
（1. 鲁南贝特制药有限公司，山东临沂 276006；2. 国家手性制药工程技术研究中心，山东临沂 276006；
3. 山东省手性制药技术创新中心，山东临沂 276006）

摘要：经口吸入制剂是由不同原理的气溶胶发生装置与相应药物形态结合成的药械组合产品，是目前防治哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)等呼吸道疾病的首选。吸入制剂不仅制剂的研发具有技术挑战，其使用也存在诸多困难。本研究总结了国内外近年来关于经口吸入制剂在改善患者用药依从性、克服递送剂量限制、控制颗粒特性以改善雾化效果和拓展治疗领域的研究进展以及相关法规指南发展情况，综述其在工艺、处方、装置、标准及用途方面的创新情况，以期为经口吸入制剂的创新研究提供参考。

关键词：吸入给药；吸入装置；处方工艺
中图分类号：R944.9 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2022)02-0175-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.02.002

Advances in Orally Inhaled Drug Products

LU Chenghao[1,2,3], LIU Ali[1,2,3], WANG Qingjuan[1,2,3], FENG Zhong[1,2,3], ZHANG Guimin[1,2,3]*
(*1. Lunan Better Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 276006; 2. National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Linyi 276006; 3. Shandong Technology Innovation Center of Chirality Pharmaceutical, Linyi 276006*)

ABSTRACT: Orally inhaled drug products are a combination of aerosol generating devices with different principles and corresponding drug forms. It is the first-choice therapy for prevention and treatment of respiratory diseases such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease(COPD). Orally inhaled drug products not only have technical challenges in the formulation development, but also have many difficulties in their use. This study summarizes the recent research progress of orally inhaled drug products in improving patient compliance, overcoming delivery dose limitations, improving atomization by controlling particle characteristics, and expanding the scope of treatment, as well as the development of relevant regulations and guidelines. The innovations in process, formulation, device, standard and treatment field are reviewed, hoping to provide some references for researches on orally inhaled products.

Key Words: inhalation drug delivery; inhalation device; formulation and process

经口吸入制剂是一种通过特定装置将药物以雾状形式传输至呼吸道和（或）肺部，以达到局部或全身给药的特殊剂型。吸入给药途径具有无创、起效快、局部代谢酶少、定位药物输送等优点。

吸入制剂根据装置的不同可分为吸入粉雾剂（dry powder inhalation，DPI）、定量吸入气雾剂（metered-dose inhalation，MDI）、吸入用液体制剂以及吸入喷雾剂。DPI、MDI 以及吸入用液体制剂是应用较为广泛的经口吸入制剂。

压力定量吸入气雾剂（pressurized metered-dose inhaler，pMDI）是将原料药或原料药和附加剂与合适的抛射剂一起装封在带定量阀门系统的压力容器中制成的制剂[1]。密闭系统的耐压容器、阀门系统中的聚合物组件会与制剂中的药液直接接触，浸出的风险较高。某些溶液型 pMDI 需要使用乙醇等有机溶剂增溶，因此乙醇不耐受的患者及儿童使用时

收稿日期：2021-05-14
作者简介：鲁成浩(1990—)，男，硕士，实验员，从事药品研发。
通信作者：张贵民(1969—)，男，研究员，从事药物研发及工程化研究。
E-mail：lunanzhangguimin@163.com

可能具有较大不良反应和刺激性。

DPI 是将微粉化药物与辅料混合后灌入胶囊、泡囊或储库中，再利用专用干粉吸入装置让患者主动吸入，从而将药物递送至气道和肺部的制剂。DPI 包含给药装置，因此不需要添加抛射剂，更环保，具有适合输送多肽和蛋白质药物等优点[2]。DPI 的开发难点在于：肺部沉积量通常受吸气流速的影响；微粉化药物的流动性差，存在较强的粒子间内聚力[3]。

供雾化器用的液体制剂即吸入用液体制剂，通常由水、活性药物成分与适宜的赋形剂组成，借助高压气体、超声振动或其他方法雾化形成气溶胶，供患者吸入[4]。吸入用液体制剂的关键质量属性受处方、装置或处方与装置的相互作用影响[5]。

近年来，随着呼吸系统疾病发病率的上升，吸入给药对于治疗局部或全身性疾病有优势，已在临床上广泛应用[6]。吸入制剂在减轻环境污染、提高药物在肺部的有效沉积、改善患者用药依从性、扩大应用领域等方面得到了进一步发展，本研究将从吸入给药制剂的工艺创新、处方创新、技术创新、标准创新及用途创新 5 个部分进行综述。

1　工艺创新

1.1　共悬浮技术

与 DPI 相比，虽然 pMDI 装置对患者吸气流速的要求不高，但传统复方混悬型 pMDI 的药物剂量和递送稳定性较差，可能影响吸入治疗的效果。共悬浮递送技术也可称作吸入磷脂微球技术，是利用低密度多孔磷脂微粒吸附不同密度的药物，提供稳定、均匀且易于分散的悬浮制剂，保证递送剂量稳定，能有效避免 pMDI 装置操作不规范（如振摇不足）引起的药物递送不一致的问题，提高肺内药物沉积比例[6]。此外，由于肺表面活性物质中含有丰富的磷脂，多孔磷脂微粒与药物一起被吸入肺部，能显著优化药物的药代动力学特性[6]。

VEHRING 等的研究表明，利用共悬浮技术，低密度多孔磷脂微粒可同时将 3 种溶解度不同、物理性质不同、化学及药理性质不同的药物与四氟乙烷（HFA-134a）混合，制备成共悬浮型 pMDI[7]。采用共悬浮技术可制备由长效毒蕈碱受体拮抗药（LAMA）格隆溴铵和长效 β_2 受体激动药（LABA）富马酸福莫特罗组成的复方格隆溴铵福莫特罗吸入气雾剂（GFF MDI），CHEN 等证实该制剂对中国的慢性阻塞性肺疾病（COPD）患者同样安全有效[8]；REISNER 等通过 2 项临床 IIIb 期的交叉研究，证明 GFF MDI 相较于安慰剂在 24 h 内能明显改善中至重度 COPD 患者的肺功能[9]。

通过共悬浮技术，可解决 pMDI 中存在的 3 个问题：①药物递送效率对剂量的依赖性；②超低剂量的药物不能准确递送；③与单药悬浮剂相比，可达到较高微细颗粒比例（fine particle fraction，FPF）的药物递送[7]。

1.2　吸入微粒制备技术

可吸入微粒的制备方法包括自上而下技术（如微粉化）和自下而上技术（如喷雾干燥、喷雾冷冻干燥和超临界流体）[10]。传统的药物研磨方法有球磨、胶体磨、锤磨、气流粉碎等。磨粒的大小、形状、表面性质等参数是无法控制的，磨削产生的热量也会促进磨粒的化学降解。喷雾干燥是制备微粒的一种常用方法，但加热会破坏某些产品中的有效成分。冷冻干燥法采用负压和低温（－50～－54 ℃）条件，因而可用于蛋白质和多肽等热敏感药物。

喷雾冷冻干燥法结合了冷冻干燥法和喷雾干燥的优点，已用于制备小分子药物、核酸药物、蛋白多肽类药物、流感疫苗等可吸入颗粒[11]。Technosphere® 和 PulmoSphere™ 这 2 项专利技术均用于制备可吸入微粒，可改善药物的雾化行为、优化颗粒尺寸和分布、提高呼吸道和肺部的药物吸收效果。

1.2.1　Technosphere®

Technosphere® 采用富马酰基二酮哌嗪（FDKP，是一种在微酸性介质中能通过氢键相互吸附的辅料）作为溶剂，可形成 2～5 μm 的微粒。在 FDKP 微粒的形成过程中，加入蛋白质和多肽，可使其被包裹入微囊化的 FDKP 微粒中，然后将制得的微粒冷冻干燥，使其转化为适合吸入的粉末。给药后，微粒能迅速溶解而使药物迅速被吸收。采用 Technosphere® 制备的胰岛素比常规胰岛素具有更高

的生物利用度，可更有效降低血糖水平，且安全性良好[12]。MannKind 公司使用 Technosphere® 技术开发的 Afrezza 吸入胰岛素产品，已于 2014 年 6 月 27 日获 FDA 批准上市[13]。

1.2.2 PulmoSphere™ 技术

PulmoSphere™ 技术利用乳化喷雾干燥工艺制备由磷脂组成的多孔海绵状小微粒[14]。本法能将不同理化性质或剂量的药物输送到肺部，大大提高药物的递送效率和剂量一致性。已有研究证明，PulmoSphere™ 技术不但可用来递送高剂量抗菌药（最高剂量 >100 mg），还可用于递送治疗哮喘或 COPD 的低剂量复方制剂（最低剂量 <1 μg）[15]。

1.2.3 超临界流体技术

超临界流体（supercritical fluid，SCF）按其在药物制备中的作用可分为溶剂、溶质和反溶剂[16]。KIM 等利用基于 CO_2 的气溶胶溶剂萃取系统（aerosol solvent extraction system，ASES）得到了平均质量中值空气动力学粒径（mass median aerodynamic diameter，MMAD）为 2 ～ 3 μm 的微粉化异丙托溴铵（IB）[17]。PATOMCHAIVIWAT 等利用超临界抗溶剂（supercritical antisolvent，SAS）工艺制备了含有左旋聚乳酸（PLA）的利福平可吸入微粒[18]。REVERCHON 等利用超临界辅助雾化法技术（supercritical assisted atomization，SAA）以超临界 CO_2 为溶质，制备了粒径可满足雾化给药的四环素和利福平微粒[19]。

1.2.4 其他技术

超声波结晶具有可重现的控制结晶特点，可制备出满足颗粒大小、形状、结晶度、晶型等特定要求的药物结晶。美国辉瑞公司已在氟替卡松（Flixotide®/Flovent® substitute）和丙酸氟替卡松（Seretide® substitute）等产品中使用 Prosonitron 超声反应器和超声结晶工艺技术。

药物粒径控制是药物生产过程中的关键技术之一，在药物相关生产中应用广泛。目前，药物微粉化技术、工程化颗粒技术及结晶技术逐步成熟，有效改善了药物粒径控制困难的局面，但由于成本、技术壁垒等因素，普及尚需时日。

2 处方创新

2.1 pMDI 抛射剂创新

自 2010 年 1 月 1 日起，pMDI 停止使用氯氟烃（CFC）类物质作为药用辅料[20]，以 HFA-134a 和七氟丙烷为代表的氢氟烷（hydrofluoroalkanes，HFA）获准用作 pMDI 的抛射剂[21]。

作为 HFA 一员的 1,1- 二氟乙烷（HFA-152a）也受到了一定的关注。一项专利中以 HFA-152a 为抛射剂，制备了由二丙酸倍氯米松、富马酸福莫特罗二水合物和甘油组成的 pMDI[22]。与 HFA-134a 相比，HFA-152a 作抛射剂可使二丙酸倍氯米松和富马酸福莫特罗二水合物表现出更好的化学稳定性，在受试的乙醇浓度和甘油浓度下，二丙酸倍氯米松的稳定性显著提高，证明 HFA-152a 作为抛射剂同样具有商业价值。

此外，丙烷、正丁烷、异丁烷、正戊烷、异戊烷、新戊烷、二甲醚和氢氟烯烃（hydrofluoroolefin，HFO）尚未得到广泛研究，毒理学风险也尚未评估，并因其易燃性而存在固有的安全风险[23]。因此，环境友好型、安全性高的抛射剂还有待继续开发。

2.2 新辅料及制剂技术

2.2.1 新辅料

尽管目前已开发了多种技术优化 DPI 的沉积性能，但吸入辅料数量有限，仅乳糖、甘露醇、葡萄糖、麦芽糖、木糖醇、海藻糖等被批准用于吸入给药[24—26]，严重制约了 DPI 的发展。例如，乳糖作为获得美国 FDA 批准的粉雾剂载体，并不适用于运载蛋白质、多肽和治疗糖尿病的药物[27]。

FDKP 具有独特的溶解性，在中性和碱性环境下可溶解，在酸性环境中可沉淀成微粒，安全性好。FDKP 微粒表面带负电荷，能通过静电吸附作用装载带正电荷的蛋白质和小分子作为肺输送载体[28]。在 2014 年，FDKP 获得了 FDA 的批准作为载体用于胰岛素吸入制剂。

2.2.2 脂质体

脂质体的主要成分与哺乳动物肺表面活性物质非常相似。大量研究表明，脂质体作为药物载体具有良好的生物相容性[29]。阿米卡星脂质体吸入

悬浮液（Arikayce®）已被美国 FDA 批准作为一种联合抗菌药物方案，用于治疗鸟分枝杆菌复合群（*Mycobacterium avium* complex，MAC）引起的非结核分枝杆菌肺病成人患者。Arikayce® 是美国批准的首个治疗 MAC 肺病的药物 [30]，也是在抗菌药和抗真菌药有限人群使用途径下获得批准的第一种药物，促进了治疗严重或危及生命的感染的抗菌药开发 [31]。

2.2.3 纳米晶体

吸入疗效受药物肺部作用机制的影响。纳米晶体药物粒径为 1 ～ 1 000 nm，可降低巨噬细胞的内吞效应。纳米晶体药物是纯药物颗粒，无需载体材料就能达到稳定状态。纳米晶体药物还可降低难溶性药物溶解时存在的潜在毒理学效应，提高用药安全性。因表面积大，其能增强与生物膜的结合，提高药物的饱和溶解度和溶出度，达到较高的生物利用度。纳米晶体的高表面积可帮助药物实现肺部双重释药（即立即释放和延长释放）行为。

纳米晶体用于肺部吸入，具有载药量高、安全性好、黏液渗透性强、释放时间长、机体自清除少等独特的优点，为难溶性以及个性化药物吸入制剂的研发开辟了新的思路，给患者带来更多的治疗选择 [10]。

2.3 复方制剂的应用

复方制剂的疗效优于单方制剂联用，还可有效降低治疗成本、减轻不良反应、方便患者用药 [32]。制剂技术的发展，尤其是共悬浮技术的发展，为复方制剂的应用提供了更多的技术支持。临床研究表明，LAMA+LABA 联合治疗可提高疗效，同时能保持 LAMA 和 LABA 单方制剂的安全性。GFF MDI 中以 HFA 为抛射剂，采用了创新的共悬浮给药技术，含有格隆溴铵（18 μg，相当于格隆铵 14.4 μg）和富马酸福莫特罗（9.6 μg，相当于富马酸福莫特罗二水合物 10 μg）的固定剂量组合，促进了 LAMA/LABA 固定剂量联合疗法的发展，使患者能够方便地在同一个吸入装置中使用 2 种活性化合物 [33]。我国专利报道了一种含福莫特罗和格隆溴铵或其盐或溶剂合物与其他活性成分、使用无机酸为稳定剂的 pMDI 的制备方法 [34]。2017 年，COPD 全球倡议（Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease，GOLD）推荐三联疗法作为临床症状负担大且恶化风险较大的 COPD 患者的首选治疗方案 [35]。2018 年，PAPI 等研究证明，倍氯米松、福莫特罗、格隆溴铵三联吸入治疗能明显缓解中至重度 COPD 患者的临床症状 [36]。对于患者而言，复方制剂效果更好、能减少用药疗程，因此用药依从性更好。

3 装置创新

吸入疗法可追溯到 4 000 多年前，用罐子或烟管等加热药物来产生烟雾或蒸气以治疗哮喘等疾病。有效的药物递送装置能在期望的治疗靶点递送最佳剂量的药物。要获得最佳的肺部沉积，需要先进的装置和最佳的配方。药物制剂和给药装置还需要优化协调，以获得能实现特定靶向沉积的效果。目前，新型药物释放装置的开发正在引起潜在研究者和生产企业的重视 [37]。

3.1 pMDI 装置

pMDI 是一种广泛应用于哮喘和 COPD 的吸入制剂，具有携带方便、价格低廉、操作简单、剂量稳定、剂量精确等优点，但对患者的手口协调能力要求较高，操作不当会导致药物的肺部递送量减少 [38]。改良的 pMDI 和呼吸驱动的 pMDI 是目前解决手口协调性和递送剂量不准确等问题的方案。

改良的措施主要有 [39]：①研发非预装阀门，解决传统预装阀门引起的装量损失和剂量波动问题；②采用氟碳涂层材料和气体等离子涂层技术来减少罐体和配方之间的相互作用；③优化激发器喷嘴和吸嘴的物理结构，减少气溶胶在咽喉部的沉积等。储雾罐的应用在一定程度上解决了手口协调问题，但也带来了携带不方便和静电吸附等问题 [39]。在储雾罐上添加涂层，可一定程度减少储雾罐对药物的吸附 [40]。

呼吸驱动型 pMDI 能通过呼吸触发罐体的响应机制喷出气溶胶 [39]。呼吸驱动型 Maxair Autohaler™、Easi-Breathe inhaler®、K-haler® 对患者操作要求不高，相较于传统 pMDI 和 DPI 吸入装置，能缓解手口协调问题，更受患者欢迎 [38,41]。

3.2 DPI 装置

DPI 装置可分为被动型和主动型。被动型 DPI 装置本身不能提供能源，依靠使用者吸气产生的气流作为动力将药物微粉雾化，又可继续分为单剂量吸入装置和多剂量吸入装置。其面临的主要问题是，患者可能无法产生足够的吸气流速来保证递送足够的药量和剂量递送的均一性，从而不能达到期望的疗效。这个状况推动了主动递药型 DPI 的研发。例如：①美国 Dura 公司生产的 Spiros® 通过电动螺旋桨将药物干粉分散，当吸气流速 <15 L/min 时，可触发电动螺旋桨启动，辅助药物的雾化；②美国辉瑞公司研发了通过手动活塞压缩空气分散胰岛素的 Exubera® 吸入装置。上述 2 种吸入装置均通过辅助设备雾化药物，以降低患者吸气流速差异对递送效率的影响，但由于成本高、操作复杂、体积大等原因，未能被市场接受 [39,42]。

3.3 雾化装置

雾化器用于把药物溶液或混悬液转化为气溶胶，然后输送至下呼吸道。吸入制剂在肺部的生物利用度主要依赖于制剂和雾化装置。雾化器无需患者配合吸入与促动，所以对儿童、老人、无意识患者、无法使用 pMDI 或 DPI 的患者具有实用价值 [38]。使用雾化器单次治疗所需时间较长，但相对于其他气溶胶给药装置，能输送更多的剂量。由于常规雾化器体积大、组装和治疗前的准备工作比较复杂、不方便携带，适用于医院和家庭 [43]。喷射雾化器使用气体压缩系统，基于文丘里原理和伯努利效应雾化药物 [44]，适合输送溶液和混悬液，并且可输送 pMDIs 和 DPIs 所不能输送的抗菌药、脂质体、重组细胞等。超声雾化器采用压电换能器，利用电脉冲的高频振动产生气溶胶，适合输送低黏性溶液，但不适用于热敏性和蛋白类药物的雾化 [45]。振动筛雾化器是通过电池或微型泵技术提供能源，使用微米尺寸的振动网产生气溶胶，具有低功耗、无噪音、便于携带、雾化治疗时间短、输出效率高、余量小、剂量可调等优点，但黏性药物和混悬液会堵塞其孔道，降低药物的雾化效率；另外，其清洁和维护给患者增加了使用难度。

3.4 新型高效递送装置

Aeroneb 是爱尔兰 Aerogen 公司研发的一系列新型高效便携的雾化吸入给药装置，可用于自主呼吸和呼吸机依赖者。Aeroneb® Go 是小型便携手持式雾化器，Aeroneb® Solo 通过有创或非侵入式进行气溶胶输送，Aeroneb® NIVO 是与荷兰 Philips Healthcare 公司联合开发的专用无创机械通气（noninvasive mechanical ventilation，NIV）气溶胶输送装置。这些装置均具有组装方便、操作静音、雾化治疗时间短、容易清洁等特点 [44]。eFlow® 装置采用英国 ODEM 公司的 TouchSpray 雾化头［包含带有微孔的薄膜（有 4 000 个激光钻孔），周围是一个压电驱动器，可产生气溶胶］，是一种电池驱动、紧凑、便携式雾化器，雾化效率高、雾化时间短，能提高患者的依从性。

3.5 软雾剂装置

由德国勃林格殷格翰公司生产的 Respimat® 吸入喷雾剂，综合了 pMDI 和雾化器的优点。Respimat® 采用一种小型、便携式手持装置，无需电源（与 pMDI 相同）就可使无抛射剂的药物溶液通过雾化器缓慢雾化成软雾，减少患者吸入时药物在口咽部的沉积。相对于传统的 pMDI 和 DPI，Respimat® 可显著提高药物的肺部沉积率，从而减少药物的治疗剂量 [40]。据文献报道，相较于常规 pMDI，Respimat® 的肺沉积量增加 1 倍，而口咽部位沉积量下降 [40]。此外，Respimat® 产生的气溶胶雾流速度比 pMDI 慢且雾流保留时间长，剂量指示器能显示剩余剂量。

3.6 智能吸入装置

智能吸入装置利用电子监控系统与互联网或其他设备相连接，通过外接或自身整合方式，提高患者的用药依从性，减少因设备或患者操作造成的服药错误 [46]。

美国 Propeller Health 公司开发了一套具有综合监控和反馈功能的外接智能系统，能记录患者的用药信息，实现医患间数据共享，以便于医生及时调整治疗方案 [47]。新西兰 Adherium 公司研发的外接式 Hailie® 吸入药物智能管理器，除具有提醒、记

录、管理等功能外，还可将信息上传到手机。临床试验表明，该装置对儿童和成年人的用药依从性均有显著改善作用[39,48]。荷兰 Philips Respironics 公司研发的自身集成式智能雾化器采用自适应雾化输送（adaptive aerosol delivery，AAD®）技术，通过分析患者的呼吸模式，确定雾化药物在吸入过程中的雾化传输时间，即通过分析前 3 次呼吸的气流压力变化，确定正确的给药起始点，然后在治疗期间继续监测前 3 次呼吸，并适应患者的呼吸方式。这不仅能减少气溶胶在呼气时的损失，而且还能减少吸入治疗期间药物传递剂量的变化[44]。

4　标准创新

吸入给药制剂由于其独特的药械组合特征，在处方、装置、患者等方面互相影响，可影响最终疗效。体外溶出度测试通常用于辅助药品开发。尽管已制定了口服固体制剂溶出度检测方法，但吸入用不溶性药物的溶出度测定尚无药典方法或监管要求。尽管如此，各种经口吸入的非溶解性药物溶出度测试方法也已经被开发出来，并用于评价其生物相关性的溶出行为。呼吸道的不同区域有不同的壁厚、组成和防御机制，因此不同沉积位置上的药物溶解和吸收会有不同。在设计吸入剂的体外溶出度和渗透性试验时，应予以考虑。即使药物不能完全溶于水溶液，仍有机制可促进药物的跨膜转运，因此对体外数据的评价需要谨慎对待[49]。

由于吸入剂的特殊性，影响其效果的因素有很多，因此体内外评价方法、各种模型的适用范围、各国法规指导原则等存在不同[50—53]。张继胜等比较和总结了美国 FDA、加拿大卫生部、EMA 及国家药品监督管理局发布的关于经口吸入制剂仿制药生物等效性研究指导原则的异同点[54]。周璇等系统分析和探讨了欧美关于吸入仿制药研发的法规、指导原则，并就体外药学研究、体内药代动力学（PK）研究、药效学（PD）研究的科学性展开综述，认为用 PK 研究评价吸入制剂与原研药的有效性虽尚存争议，但仍是目前较可行和可靠的方法[55]。2021 年 11 月，国家药品监督管理局药品审评中心发布了《局部给药局部起效药物临床试验技术指导原则（征求意见稿）》，可为局部给药局部起效药物的研发和评价提供指导和参考。

目前，国内外对经口吸入制剂的生物等效性评价方法尚未达成一致意见，推荐的研究方法和标准存在差异。随着吸入仿制药物的国产化、临床相关研究的经验积累和研究的深入，相信能找到合理、科学、适合我国国情的经口吸入制剂生物等效性评价方法。

5　用途创新

抗肿瘤药物应用时常采用全身给药的方式，但对正常细胞和器官损害较大。局部吸入给药可提高特定靶点的局部药物浓度，另一个优点是使用小剂量吸入药物送到肺部治疗时，能显著降低药物的毒性。吸入性化疗，主要是结合其他治疗方式，在肿瘤的免疫治疗中作为新辅助或局部辅助治疗和（或）化学预防肺转移。Ⅰ期、Ⅰb/Ⅱa 期和Ⅱ期临床试验证实，吸入性化疗是可行和安全的。

随着 DPI 配方的改进，以及纳米药物颗粒工程等医药技术的引进，吸入制剂在临床上得到更多的应用机会[56]。通过吸入给药来治疗肺癌的纳米药物仍处于实验室阶段，预计将面临许多挑战[57]。ROSIÈRE 等使用替莫唑胺和一种新型叶酸接枝自组装共聚物开发了纳米胶束，使其在肺癌治疗中的应用成为可能[58]。

吸入途径在蛋白质和多肽类药物的非注射途径给药方面的应用也具有良好的前景。吸入式胰岛素 Exubera 和 Afrezza 均通过了 FDA 批准，但 Exubera 于 2007 年退出市场，导致丹麦诺和诺德和美国礼来等公司同时停止开发吸入式胰岛素产品。分析 Exubera 退市的原因，主要是在安全性、使用便利性、价格等方面未从患者角度考虑，携带不便、费用高昂[51]。Afrezza 由美国 MannKind 公司开发，它是一种使重组人胰岛素吸附在 Technosphere® 微粒上制成的干粉吸入制剂，相对 Exubera 来说小巧轻便，但因安全性问题市场表现不佳[13,59]。

目前吸入给药已应用于肺部感染、肺纤维化、系统性疾病（如糖尿病、精神分裂症）等领域[13,60]。

6　结语

经口吸入制剂是药械组合产品，其疗效受处方、

吸入装置、患者等因素的综合影响。患者用药依从性差、复方吸入制剂递送稳定性差、热敏感药物颗粒制备困难等问题，通过共悬浮、Technosphere®、PulmoSphere™、超临界流体等新技术的应用得到了解决或改善。FDKP、脂质体、纳米晶体等处方上的创新，也提高了用药安全性，开辟了难溶性药物、个性化药物在吸入制剂中的应用思路。Respimat® 吸入喷雾剂、Hailie® 吸入药物智能管理器等新型装置的开发，提高了患者的依从性。

经口吸入制剂作为无创给药疗法，除可防治哮喘、COPD 等呼吸道疾病外，还在糖尿病、精神分裂症及肺部肿瘤的治疗方面有所拓展。吸入给药是一个复杂的过程，涉及许多变量以及这些变量之间的若干相互作用，这取决于所使用的气溶胶产生装置的类型。在吸入制剂的开发过程中要评估与配方接触的所有部件对装置功能和兼容性的影响。患者用药依从性的好坏是市场是否认可产品的关键因素。通过装置的创新能解决传统装置的缺陷，如主动递药型 DPI 通过降低患者吸气流速差异来减少对药物递送效率的影响；新型高效递送的便携式雾化吸入给药装置能够解决雾化装置不便携带、雾化治疗时间较长等问题；软雾化装置克服了气雾剂雾流速度快和保留时间短等问题，同时装置也向智能化方向发展。处方、工艺、标准和用途的创新，都推动了吸入制剂的发展。

基于多肽、疫苗等生物技术药物的非注射给药途径的临床需求以及复方制剂的开发需求，吸入制剂具有广阔的市场前景。随着未来新技术和新工艺的发展，吸入制剂的应用会日益广泛。随着吸入制剂生物等效性试验的数据积累和经验的总结，同时参考国外的指导原则和法律法规，将会找到更加科学的体内外生物等效性评价方法，提升吸入制剂的研发水平。

参考文献：

[1] MUSALE V P, JAGDALE S C. A review on validation of pharmaceutical inhalation aerosols-pressurized metered dose inhaler (pMDI) [J]. *Int J Res Pharm Chem*, 2016, **6**(2): 336-344.

[2] 朱万辉, 吴闻哲. 干粉吸入制剂中粉末特性及处方模式[J]. 中国医药工业杂志, 2018, **49**(6): 722-729.

[3] 梁超峰, 卢克伟, 骆慧红, 等. 干粉吸入剂的研究进展[J]. 今日药学, 2019, **29**(4): 283-288.

[4] Center for Drug Evaluation and Research. Nasal spray and inhalation solution, suspension, and spray drug products-chemistry, manufacturing, and controls documentation [EB/OL]. [2021-11-15]. https://www. fda. gov/media/70857/download.

[5] 高 蕾, 王亚敏, 马玉楠, 等. 供雾化器用吸入液体制剂的处方和雾化装置研究[J]. 中国新药杂志, 2018, **27**(18): 2124-2126.

[6] 游一中. 用于压力定量吸入气雾剂的Aerosphere™创新共悬浮递送技术[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, **42**(6): 477-480.

[7] VEHRING R, LECHUGA-BALLESTEROS D, JOSHI V, *et al*. Cosuspensions of microcrystals and engineered microparticles for uniform and efficient delivery of respiratory therapeutics from pressurized metered dose inhalers [J]. *Langmuir*, 2012, **28**(42): 15015-15023.

[8] CHEN R, ZHONG N, WANG H Y, *et al*. Efficacy and safety of glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler (GFF MDI) formulated using co-suspension delivery technology in Chinese patients with COPD [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, **15**: 43-56.

[9] REISNER C, GOTTSCHLICH G, FAKIH F, *et al*. 24-h Bronchodilation and inspiratory capacity improvements with glycopyrrolate/formoterol fumarate via co-suspension delivery technology in COPD [J]. *Respir Res*, 2017, **18**(1): 157.

[10] 黄桂婷, 罗怡婧, 帅书苑, 等. 纳米晶体技术在肺吸入给药中的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2020, **40**(23): 2490-2495.

[11] 王 珏, 朱壮志, 张晓红. 喷雾冷冻干燥技术及其在吸入制剂中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2018, **49**(8): 1083-1090.

[12] SARALA N, BENGALORKAR G, BHUVANA K. Technosphere: new drug delivery system for inhaled insulin [J]. *Future Prescri*, 2012, **13**(1): 14-16.

[13] 何光杰, 李 宏, 李 静, 等. 吸入胰岛素粉雾剂Afrezza: 新型抗糖尿病药[J]. 药物评价研究, 2016, **39**(5): 899-908.

[14] WEERS J, TARARA T. The PulmoSphere™ platform for pulmonary drug delivery [J]. *Ther Deliv*, 2014, **5**(3): 277-

295.

［15］ WEERS J G, MILLER D P, TARARA T E. Spray-dried PulmoSphere™ formulations for inhalation comprising crystalline drug particles［J］. *AAPS PharmSciTech*, 2019, **20**(3): 103.

［16］ JAIN H, BAIRAGI A, SRIVASTAVA S, *et al*. Recent advances in the development of microparticles for pulmonary administration［J］. *Drug Discov Today*, 2020, **25**(10): 1865-1872.

［17］ KIM Y H, SHING K S. Supercritical fluid-micronized ipratropium bromide for pulmonary drug delivery［J］. *Powder Technol*, 2008, **182**(1): 25-32.

［18］ PATOMCHAIVIWAT V, PAERATAKUL O, KULVANICH P. Formation of inhalable rifampicin-poly(*L*-lactide) microparticles by supercritical anti-solvent process［J］. *AAPS PharmSciTech*, 2008, **9**(4): 1119-1129.

［19］ REVERCHON E, PORTA G D. Micronization of antibiotics by supercritical assisted atomization［J］. *J Supercrit Fluids*, 2003, **26**(3): 243-252.

［20］ 游一中. 对我国逐步淘汰医用气雾剂所用CFCs抛射剂的建议[J]. 精细与专用化学品, 1999, **7**(22): 32-34.

［21］ 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, **4**: 156-159.

［22］ 墨西哥氟石股份公司. 药物组合物: 中国, 109789151A［P］. 2019-05-21.

［23］ MYRDAL P B, SHETH P, STEIN S W. Advances in metered dose inhaler technology: formulation development［J］. *AAPS PharmSciTech*, 2014, **15**(2): 434-455.

［24］ ZHANG X, YUE X, CUI Y, *et al*. A systematic safety evaluation of nanoporous mannitol material as a dry-powder inhalation carrier system［J］. *J Pharm Sci*, 2020, **109**(5): 1692-1702.

［25］ SMYTH H D C, HICKEY A J. Carriers in drug powder delivery［J］. *Am J Drug Deliv*, 2005, **3**: 117-132.

［26］ ISLAM N, CLEARY M J. Developing an efficient and reliable dry powder inhaler for pulmonary drug delivery--a review for multidisciplinary researchers［J］. *Med Eng Phys*, 2012, **34**(4): 409-427.

［27］ 方孟香, 张　华, 曹铭晨. 肺部给药系统研究进展[J]. 医药导报, 2018, **37**(3): 302-305.

［28］ WANG Q, GE L, WANG L, *et al*. Formulation optimization and *in vitro* antibacterial ability investigation of azithromycin loaded FDKP microspheres dry powder inhalation［J］. *Chin Chem Lett*, 2021, **32**(3): 1071-1076.

［29］ RUDOKAS M, NAJLAH M, ALHNAN M A, *et al*. Liposome delivery systems for inhalation: a critical review highlighting formulation issues and anticancer applications［J］. *Med Princ Pract*, 2016, **25**(Suppl 2): 60-72.

［30］ SHIRLEY M. Amikacin liposome inhalation suspension: a review in *Mycobacterium avium* complex lung disease［J］. *Drugs*, 2019, **79**(5): 555-562.

［31］ GOLIA A, MAHMOOD B R, FUNDORA Y, *et al*. Amikacin liposome inhalation suspension for *Mycobacterium avium* complex lung disease［J］. *Sr Care Pharm*, 2020, **35**(4): 162-170.

［32］ FAKIH F, SPANGENTHAL S, SIGAL B, *et al*. Randomized study of the effects of Aerochamber Plus® Flow-Vu® on the efficacy, pharmacokinetics and safety of glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate metered dose inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease［J］. *Respir Med*, 2018, **138**: 74-80.

［33］ D'URZO A D, CAZZOLA M, HANANIA N A, *et al*. New developments in optimizing bronchodilator treatment of COPD: a focus on glycopyrrolate/formoterol combination formulated by co-suspension delivery technology［J］. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, **13**: 2805-2819.

［34］ 奇斯药制品公司. 格隆溴铵和福莫特罗组合的稳定的加压气雾剂溶液组合物: 中国, 105848641A［P］. 2016-08-10.

［35］ 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］. *Respir Med*, 2018, **134**: 16-23.

［36］ PAPI A, VESTBO J, FABBRI L, *et al*. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial［J］. *Lancet*, 2018, **391**(10125): 1076-1084.

［37］ AGNIHOTRI V V, PARDESHI C V, SURANA S J. Chapter 11 - A current update on advanced drug delivery devices for nasal and pulmonary administration［M］// CHAPPEL E. Drug delivery devices and therapeutic systems. ［s. l. ］: Academic Press, 2021: 213-245.

［38］ IBRAHIM M, VERMA R, GARCIA-CONTRERAS L. Inhalation drug delivery devices: technology update［J］. *Med Devices* (Auckl), 2015, **8**: 131-139.

［39］ 张　玮, 丁　楠, 曹兆流, 等. 吸入装置的演变过程及研究

进展[J]. 药学服务与研究, 2021, **21**(1): 52-56.

[40] HESS D R. Aerosol delivery devices in the treatment of asthma [J]. *Respir Care*, 2008, **53**(6): 699-723.

[41] DEEKS E D, LYSENG-WILLIAMSON K A. K-haler® breath-triggered inhaler: a profile of the properties of the device [J]. *Drugs Ther Perspect*, 2019, **35**(7): 315-320.

[42] DE BOER A H, HAGEDOORN P, HOPPENTOCHT M, *et al*. Dry powder inhalation: past, present and future [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2017, **14**(4): 499-512.

[43] 钟 艳, 柴旭煜, 王 健. 雾化吸入用液体制剂的研究与应用[J]. 世界临床药物, 2020, **41**(3): 224-231.

[44] ARI A. Jet, ultrasonic, and mesh nebulizers: an evaluation of nebulizers for better clinical outcomes [J]. *Eurasian J Pulmonol*, 2014, **16**(1): 1-7.

[45] DHAND R. Nebulizers that use a vibrating mesh or plate with multiple apertures to generate aerosol [J]. *Respir Care*, 2002, **47**(12): 1406-1416.

[46] MOON C, SMYTH HDC, WATTS AB, *et al*. Delivery technologies for orally inhaled products: an update [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, **20**(3): 117.

[47] MERCHANT R K, INAMDAR R, QUADE R C. Effectiveness of population health management using the propeller health asthma platform: a randomized clinical trial [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016, **4**(3): 455-463.

[48] BARRETT M, COMBS V, SU J G, *et al*. AIR Louisville: addressing asthma with technology, crowdsourcing, cross-sector collaboration, and policy [J]. *Health Aff* (Millwood), 2018, **37**(4): 525-534.

[49] VELAGA S P, DJURIS J, CVIJIC S, *et al*. Dry powder inhalers: an overview of the *in vitro* dissolution methodologies and their correlation with the biopharmaceutical aspects of the drug products [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, **113**: 18-28.

[50] 高 蕾, 王亚敏, 马玉楠, 等. 供雾化器用吸入液体制剂的质量研究及其综合评价[J]. 中国新药杂志, 2019, **28**(3): 338-340.

[51] 周学海, 张成飞, 杨 敏, 等. 肺部吸入制剂评价方法研究进展[J]. 药物评价研究, 2019, **42**(9): 1891-1895.

[52] 高 蕾, 马玉楠, 王亚敏, 等. 吸入粉雾剂给药装置浅析及其综合评价[J]. 中国新药杂志, 2019, **28**(3): 335-337.

[53] 胡 玥, 盛云华, 唐黎明, 等. 吸入制剂体内外相关性评价模型的概述[J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(1): 34-41.

[54] 张继胜, 黄 凯, 储楠楠, 等. 药代动力学研究在经口吸入制剂生物等效性评价中的应用进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, **25**(11): 1295-1308.

[55] 周 璇, 喻 勇, 侯曙光. 经口吸入药物生物等效性研究的科学基础与法规挑战[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(9): 1131-1141.

[56] ROSIÈRE R, BERGHMANS T, DE VUYST P, *et al*. The position of inhaled chemotherapy in the care of patients with lung tumors: clinical feasibility and indications according to recent pharmaceutical progresses [J]. *Cancers* (Basel), 2019, **11**(3): 329.

[57] LEE W H, LOO C Y, TRAINI D, *et al*. Inhalation of nanoparticle-based drug for lung cancer treatment: advantages and challenges [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2015, **10**(6): 481-489.

[58] ROSIÈRE R, GELBCKE M, MATHIEU V, *et al*. New dry powders for inhalation containing temozolomide-based nanomicelles for improved lung cancer therapy [J]. *Int J Oncol*, 2015, **47**(3): 1131-1142.

[59] EASA N, ALANY RG, CAREW M, *et al*. A review of non-invasive insulin delivery systems for diabetes therapy in clinical trials over the past decade [J]. *Drug Discov Today*, 2019, **24**(2): 440-451.

[60] ROSSO G, TEOBALDI E, MAINA G. Inhaled loxapine as an option for psychomotor agitation in complex patients [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2020, **40**(6): 645-647.