我国吸入制剂的研发应用现状与监管思考

Consideration on Development and Regulation of Inhalation Dosage Forms in China

袁利佳[1]，王　健[2]

（1. 国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022；2. 中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

YUAN Lijia[1], WANG Jian[2]

（*1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022; 2. National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*）

摘要：吸入制剂在疾病治疗中发挥着越来越重要的作用，也是我国近年来新型制剂开发研究的热点之一。该研究简要分析了过去 5 年来我国吸入制剂开发应用与审批监管现状，剖析新形式下吸入制剂产业发展存在的关键问题，为我国吸入制剂的开发提供参考。

关键词：吸入制剂；药械组合产品；监管

中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)12-1810-04

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.12.019

吸入制剂可将药物直接递送到呼吸道和肺部，在药物治疗中正发挥着越来越重要的作用，已成为治疗哮喘和慢性阻塞性肺疾病（COPD）的首选给药途径；在止咳化痰、肺部感染性疾病等领域的临床应用越来越广泛；在糖尿病、帕金森病、疼痛、精神疾病等全身性疾病治疗领域已有产品上市；在肺纤维化、肺部肿瘤治疗及生物技术药物非注射给药等领域，也具有非常广阔的应用前景。

吸入制剂需要借助吸入给药装置实现药物递送，大多属于药械组合产品，也属于复杂制剂，目前上市产品主要有吸入气雾剂、吸入粉雾剂、吸入喷雾剂及吸入用液体制剂 4 类。其中，吸入喷雾剂最典型的上市产品为德国勃林格殷格翰公司的噻托溴铵吸入喷雾剂（已在中国销售）。

由于吸入制剂仿制药开发难度大、成本高（吸入用液体制剂除外），且在吸入给药装置领域存在较突出的知识产权壁垒，我国吸入制剂产品市场主要被进口产品或外资公司产品垄断。因此，大力发展高质量的吸入制剂是一项重要且迫切的任务。本研究简要综述了我国近几年吸入制剂的开发应用及注册审批现状，并阐述了大力发展吸入制剂需要解决的关键问题，为吸入制剂研发提供参考，以促进我国吸入制剂产业的发展。

1　近 5 年我国吸入制剂的应用与研发现状

根据药物综合数据库（PDB 数据库，查询时间截至 2022 年 6 月），2021 年我国样本医院市场份额较大的前四类制剂分别是注射剂、口服制剂、吸入制剂以及外用和透皮制剂，说明吸入制剂在我国应用非常广泛。

自原国家食品药品监督管理总局（CFDA）于 2016 年 3 月发布并实施《化学药品注册分类改革工作方案》（以下简称《方案》）以来，我国已批准上市 10 多种吸入制剂（如表 1 所示），包括 2022 年 9 月被纳入新型冠状病毒防疫序贯加强免疫紧急使用的吸入用重组新型冠状病毒疫苗（5 型腺病毒载体），均属吸入用液体制剂（包括临用时配制成溶液的粉末）。其中，除了吸入用布地奈德混悬液和吸入用重组新型冠状病毒疫苗，其他均为吸入用溶液。

在批准上市的 10 多种吸入液体制剂中，除了 2022 年批准上市的富马酸福莫特罗吸入溶液、吸入用氯醋甲胆碱、吸入用重组新型冠状病毒疫苗等 3 种液体吸入制剂只有一个生产厂家外，批准上市的

收稿日期：2022-09-30

作者简介：袁利佳(1981—)，男，博士，从事药品审评管理工作。E-mail：yuanlj@cde.org.cn

其他吸入用液体制剂均有 4 家以上企业生产。

近几年批准上市的吸入用溶液仿制药数量较多，主要是因为该类仿制药技术相对较简单，且可以豁免人体生物等效性（BE）研究[1]。另一方面，也说明吸入制剂在我国具有较大的临床需求。

然而，除了吸入用液体制剂，2017 年至今批准生物等效性（BE）研究备案和临床研究的其他吸入剂型虽然也有 10 余项，但过去 5 年来尚无吸入气雾剂、吸入粉雾剂及吸入喷雾剂等产品获批上市（批准再注册的除外）。

2 吸入制剂注册审批监管要求

针对吸入制剂的注册审批，我国药品监管机构共发布了 3 项指导原则。其中国家药品监督管理局（NMPA）于 2020 年 12 月发布的《经口吸入制剂仿制药生物等效性研究指导原则》中明确要求，在受试制剂与参比制剂体外药学质量一致的前提下，一般需通过药动学研究（PK-BE 研究）和药效动力学研究（PD-BE 研究）或随机对照临床试验，评价经口吸入制剂仿制药品与参比制剂的人体生物等效性[1]。对于吸入用溶液，如证明仿制制剂与参比制剂药学质量一致，通常不再要求进行人体生物等效性研究[1]。

NMPA 于 2021 年 11 月发布实施的《境外已上市境内未上市经口吸入制剂仿制药临床试验技术指导原则（试行）》中指出，对于境外已上市境内未上市的经口吸入制剂仿制药，通常需开展必要的临床试验以支持仿制药用于中国患者的安全性和有效性评价，即在药学等效和临床生物等效的基础上，对申报仿制药用于我国患者的获益风险情况进行评估，确定是否需要开展“以支持仿制药用于中国患者的安全性和有效性评价”为目的的临床试验[2]。

在注册申报方面，吸入制剂属于药械组合产品，但由于我国对药械组合产品的界定与 FDA 不同，被美国 FDA 认定的药械组合产品（drug-device combination products），在我国却不一定能被界定为药械组合产品。例如，FDA 将吸入气雾剂和吸入粉雾剂认定为组合产品，甚至将某些雾化吸入用液体制剂与其特定雾化装置一起认定为组合产品，但我国的各类吸入制剂均按药品申报注册；迄今尚无吸入制剂被界定为药械组合产品[3]。

3 大力发展吸入制剂需要解决的关键问题

3.1 吸入制剂关键技术研究

3.1.1 吸入制剂关键辅料

与其他给药途径制剂相比，用于吸入制剂的辅料品种和规格相对较少，我国吸入制剂的关键辅料严重依赖进口。

3.1.1.1 吸入气雾剂的关键辅料

目前临床应用的吸入气雾剂抛射剂有 2 种，

表 1 近 5 年我国批准上市的吸入制剂[1)]

Tab.1 Approved Inhaled Preparations in China in Recent Five Years

品种名称	生产企业	批准年份
吸入用硫酸沙丁胺醇溶液	河北仁合益康药业；苏州弘森药业；四川普锐特药业；浙江福瑞喜药业；长风药业；山东京卫制药	2020；2021；2022
吸入用乙酰半胱氨酸溶液	瑞阳制药；湖南华纳大药厂；海南斯达制药；山西国润制药；内蒙古白医制药	2018；2019
吸入用异丙托溴铵溶液	山东京卫制药；深圳太太药业；四川普锐特药业；浙江福瑞喜药业；仁合益康集团；武汉先路医药科技股份；四川禾亿制药；湖南科伦制药；潍坊中狮制药	2018；2020；2021；2022
盐酸左沙丁胺醇雾化吸入溶液	深圳太太药业；江苏长泰药业；四川普锐特药业；扬州中宝药业；扬子江药业；江苏大红鹰恒顺药业	2020；2022
吸入用复方异丙托溴铵溶液	深圳太太药业；山东京卫制药；四川普锐特药业；浙江福瑞喜药业；河北仁合益康药业	2019；2021
吸入用盐酸氨溴索溶液	云南龙海天然植物药业；河北凯威制药；银谷制药	2020；2022
硫酸特布他林雾化吸入用溶液	河北仁合益康药业；四川美大康华康药业；苏州弘森药业股份；石家庄四药；江苏大红鹰恒顺药业；四川普锐特药业；健康元海滨药业	2020；2021；2022
吸入用布地奈德混悬液	正大天晴药业；深圳太太药业；四川普锐特药业；长风药业	2020；2021
富马酸福莫特罗吸入溶液	潍坊中狮制药	2022
吸入用氯醋甲胆碱(粉末)	正大天晴药业	2022
吸入用重组新型冠状病毒疫苗	康希诺生物	2022

注：[1)] 数据来源于国家药品监督管理局官网；查询时间截至 2022 年 10 月。

分别为四氟乙烷（HFC-134a）和七氟丙烷（HFC-227ea），国内上市产品基本上都采用进口抛射剂。虽然这 2 种抛射剂已有国产品种在 NMPA 备案，但尚未在吸入制剂产品中应用（未激活），质量尚待提高。

此外，目前临床应用的吸入气雾剂产品中使用的辅料油酸也全部依赖进口。虽然来自数家国内辅料公司的注射规格油酸已在 NMPA 备案，但均未在吸入制剂产品中应用（未激活）。

3.1.1.2 吸入粉雾剂的关键辅料

载体型吸入粉雾剂是当前吸入粉雾剂市场的主导产品，作为载体的乳糖是关键辅料。但目前吸入用载体乳糖完全依赖进口，且国内几无企业开展载体乳糖的开发研究。

3.1.1.3 其他辅料

高纯合成磷脂已在吸入制剂中得到越来越广泛的应用，但我国目前尚无以合成磷脂为辅料的国产吸入制剂产品上市，也无该类吸入用辅料备案。须重点开发的吸入用高纯磷脂类辅料主要包括二硬脂酰磷脂酰胆碱（DSPC）、二棕榈酰磷脂酰胆碱（DPPC）等。

近年来，美国 FDA 已批准多种辅料用于吸入制剂，包括海藻糖、聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、聚乙二醇（PEG）、富马酰二酮基哌嗪等，我国尚无这些吸入用辅料备案。

此外，用于吸入粉雾剂的润滑剂硬脂酸镁与药用胶囊，用于吸入用液体制剂的聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯等辅料也依赖进口，国产品种的质量与进口产品仍有差距。

3.1.2 吸入给药装置与包装材料

近年来，我国吸入制剂给药装置的国产化替代进程加速，但无论是吸入气雾剂给药装置、吸入粉雾剂给药装置，还是吸入用液体制剂雾化器，均与国外产品存在较大差距，临床使用的各类给药装置或雾化器仍以进口产品或采用进口技术为主；吸入喷雾剂及其装置尚未见国内企业申报注册。

吸入用液体制剂一次性塑料包装使用的聚合物粒料（如聚乙烯、聚丙烯等）依赖进口；多剂量泡罩型吸入粉雾剂的包装材料也依赖进口。

3.1.3 吸入制剂的生产装备

吸入气雾剂的一步法灌装设备及二步法联动灌装系统，特别是其关键部件，主要依赖进口；吸入粉雾剂的微量填充设备和泡罩型吸入粉雾剂的填充设备主要依赖进口，用于吸入粉雾剂的高速剪切混合设备和胶囊灌装机虽有国产品牌，但其性能与国际先进水平存在明显差距。

此外，用于生产吸入制剂原料药微粉的气流粉碎机的关键部件依赖进口，国产气流粉碎机的性能也有待提高。

3.1.4 用于吸入制剂特性评价的设备

用于吸入制剂特性评价的关键分析仪器主要包括空气动力学粒径与分布测定装置（NGI 和 ACI）、递送剂量均一性测定装置、喷雾形态测定仪、喷雾模式测定仪、激光粒径分析测定仪、呼吸模拟器等。其中，空气动力学粒径及分布测定装置（ACI 和 NGI）、递送剂量均一性测定装置、呼吸模拟器已有一家国产替代，其他则主要依赖进口。

此外，用于吸入气雾剂密封性检查的设备也主要依赖进口。

3.2 注册与审评审批监管改革

3.2.1 关于药械组合产品

根据 2021 年 7 月 NMPA 发布的《国家药监局关于药械组合产品注册有关事宜的通告》（2021 年第 52 号），药械组合产品是指由药品与医疗器械共同组成，并作为一个单一实体生产的医疗产品。但满足这一特性的药品不一定属于药械组合产品，需要经国家药品监督管理部门界定后，确认属于药械组合产品的才能按药械组合产品注册申报 [4]。

迄今为止，我国研发的各类吸入制剂均按药品申报注册；个别企业申请对一些吸入制剂产品进行界定，但结果均被界定为非药械组合产品 [4]。例如，由药物和给药装置组成的单一实体产品洛沙平吸入粉雾剂单剂量给药系统（商品名 Adasuve）在我国申请药械组合产品界定时，被认定为不属于药械组合产品，要求按药品申报。

这与美国 FDA 对药械组合产品的认定有很大的不同 [5]。例如，FDA 于 2017 年 12 月批准上市了规格为 1 ml 的格隆溴铵雾化吸入用溶

液 Lonhala®（含格隆溴铵 25 μg）及其雾化装置 Magnair® 雾化系统，两者并非单一实体产品，但由于该雾化吸入用溶液必须与该雾化装置组合在一起使用，FDA 按新剂型（new dosage form）和新组合（new combination）批准该产品上市。

吸入给药装置，特别是吸入气雾剂和吸入喷雾剂装置，既承载着药品包装容器功能，又承载着药物递送功能，与制剂部分组合在一起形成吸入制剂产品，是药品不可分割的重要组成部分，直接关系到药品的质量、疗效、安全性及使用便利性。如果将这类吸入制剂按照药械组合产品进行申报注册和审评，更有利于保证该类药品的疗效和安全性，也有利于我国吸入装置的研究发展。

例如，FDA 批准吸入用液体制剂时，通常会推荐一种吸入给药装置（雾化器）。但我国用于吸入用液体制剂的雾化器按医疗器械注册审批，大多未与吸入用液体制剂进行关联研究，即未考察雾化器对特定吸入用液体制剂的雾化递送性能的影响。因此，监管部门批准的雾化器虽然符合相关标准（国家标准），但很多雾化器的药物递送效率低，并不适合吸入用液体制剂的雾化吸入给药。

此外，我国目前尚未制定有关药械组合产品申报注册的相关指导原则，在该类产品的注册、审批、监管等方面几乎仍是空白，无法满足制药企业对包括吸入制剂在内的药械组合产品研发的需要，影响了企业对药械组合产品的申报注册。

3.2.2 关于注册分类

《方案》将化学药品注册分为 5 类，其中第 2 类化学药品明确界定为“境内外均未上市的改良型新药”。根据《方案》，改良型新药包含 4 类，除了“2.4 类”外，其他 3 类改良型新药均明确要求“具有明显临床优势”。

化学药品新分类的初衷是“为鼓励新药创制，严格审评审批，提高药品质量，促进产业升级”。但至今我国批准上市的改良型新药仍屈指可数，甚至远远少于创新药数量；批准上市的改良型吸入制剂更是空白。

《经口吸入制剂仿制药生物等效性研究指导原则》中明确要求吸入仿制药与参比制剂处方中辅料种类一致，用量相似，且给药装置相似。如果变更辅料种类和给药装置，则要求具有明显临床优势。这在实际上很难实现，也是吸入制剂改良型新药开发难以取得突破的原因。

实际上，FDA 批准的很多 505(b)(2) 产品也不具有“明显临床优势”。如果严格按照我国的要求，FDA 能够批准的 505(b)(2) 产品可能无法在我国率先获得批准。另一方面，我国已批准上市的“2.2 类”改良型新药，大多并未见“明显临床优势”，也未见不良反应的显著降低，却在用药便利性方面有一定的优势。因此，为真正鼓励创新，有必要对改良型新药进行重新解读。

“临床优势”并不是药物创新的唯一目标。药物创新应以人民健康为中心，以临床需求为导向，以高质量发展为牵引，只要是能够在方便患者用药、降低药品成本、提高药品质量、改善用药可及性、采用更环保的生产工艺等方面进行创新，即使不具有明显临床疗效优势，但却能在不同程度上满足临床用药需求或促进制药产业高质量发展，也应予以鼓励和支持。

4 结语

随着我国人口老龄化的不断加剧，吸入制剂在临床治疗中正发挥着越来越重要的作用，但我国吸入制剂产品市场主要被进口产品和外资企业产品垄断。虽然近几年我国申报注册的吸入制剂数量较多，但批准上市的吸入制剂产品仅有吸入用液体制剂，而吸入气雾剂、吸入粉雾剂及吸入喷雾剂在过去 5 年中尚无一种产品获批上市，改良型吸入制剂更是空白。同时，我国吸入制剂的关键辅料、吸入给药装置与包装材料、产业化装备及特性分析检测设备均存在不同程度的进口依赖；在注册审评过程中对吸入制剂药械组合特性的关注有待加强。大力发展吸入制剂是一项重要且紧迫的任务，需要药品研发、生产、监管等各环节密切协作，需要在关键辅料、给药装置、包装材料、产业化装备及特性分析检测设备等各领域加快创新开发步伐，保障我国吸入制剂产品安全、有效、可及。

（下转第1819页）

购程序[J]. 中国药事, 2013, **27**(11): 1164-1165.
[5] 苏丽红, 刘 君, 倪训松. 药品标准物质原料集中采购管理初步探讨[J]. 环渤海经济瞭望, 2019, (9): 153-154.
[6] 陈亚飞, 孙 宇. 浅析国外药品标准物质原料的采购与管理[J]. 中国药事, 2014, **28**(3): 251-254.
[7] 沈应仙, 郑建忠. 事业单位采购管理风险控制与应对策略[J]. 行政事业资产与财务, 2021, (5): 23-24.
[8] 苏丽红, 刘 君, 仲宣惟, 等. 药品检验机构运行的政府采购管理体系建立[J]. 中国药事, 2020, **34**(9): 1016-1019.
[9] 卢 鸽, 马玲云, 马双成. 浅谈药品标准物质原料备案程序及存在的问题[J]. 中国药事, 2021, **25**(9): 905.
[10] 马玲云, 宁保明, 陈国庆, 等. 国家药品标准物质研制技术要求的介绍[J]. 药物分析杂志, 2010, **30**(10): 1990-1992.
[11] ICH. Q11 Development and manufacture of drug substances [EB/OL]. [2022-03-27]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/q11-development-and-manufacture-drug-substances.
[12] 刘素丽, 王宏伟, 赵 梅, 等. 食品中基体标准物质研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2019, **10**(1): 8-12.

(上接第1802页)

[13] KANSTEINER F. Moderna dials up low-end COVID-19 vaccine supply estimate, setting sights on 1B doses in 2021 [EB/OL]. [2021-01-5]. https://www. fiercepharma. com/manufacturing/moderna-dials-up-low-end-vaccine-supply-estimate-setting-sights-1-billion-doses-2021.
[14] KANSTEINER F. Modern planning big COVID-19 capacity upgrades, pledges 500M dose to COVAX [EB/OL]. [2021-05-3]. https://www. fiercepharma. com/pharma/moderna-eyeing-3b-supply-for-2022-pledges-500m-covid-19-vaccine-doses-to-covax.
[15] SUN H L. 质粒纯化两步法详解[EB/OL]. [2021-06-16]. https://mp. weixin. qq. com/s/IVHEMd8hug--a9yUpo7BOA.
[16] 杜志丽, 徐宇虹. mRNA的体外转录和加帽工艺研究[J]. 广东化工, 2022, **49**(14): 24-27.
[17] FAHR S, THIEL L, SANGOBA C. Mobile on-demand (MOD) mRNA vaccine production: a design and optimal location study [EB/OL]. [2021-04-15]. https://web. fe. up. pt/~fgm/eurecha/scp_2020/eurecha2020_mainreport_1stprize. pdf.
[18] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 无菌制剂/GMP实施指南[M]. 张爱萍, 孙咸泽. 第1版, 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 53-59.

(上接第1813页)

参考文献:

[1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《经口吸入制剂仿制药生物等效性研究指导原则》的通告(2020年第49号)[EB/OL]. (2020-12-16)[2022-09-30]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/e1fac37cca917e1d9355bb630e440c1a.
[2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《境外已上市境内未上市经口吸入制剂仿制药临床试验技术指导原则》的通告(2021年第45号)[EB/OL]. (2021-11-19)[2022-09-30]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/2f488010e082261b60a569854301bf39.
[3] 国家食品药品监督管理总局行政受理服务大厅. 《关于药械组合产品属性界定结果的公告(第181号)[EB/OL]. (2017-02-13)[2022-09-30]. https://www. nmpa. gov. cn/zwfw/zwfwgggs/tzgg/20170213093801458. html.
[4] 魏宝康, 王 健. 中国药械组合产品的开发、应用与监管现状[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(7): 933-937.
[5] U. S. FDA. Combination Product Definition Combination Product Types [EB/OL]. (2018-02-15)[2022-09-30]. https://www. fda. gov/combination-products/about-combination-products/combination-product-definition-combination-product-types.