吸入制剂用于肺部感染性疾病的研究进展

郭俊彦，吴闻哲，王　健*
（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）

摘要：近年来，肺部感染性疾病对人类的健康造成了严重威胁。相较于传统的口服和注射给药途径，吸入给药被越来越多地用于治疗肺部感染性疾病。该途径可靶向递送药物至感染部位，具有提高肺部生物利用度、减少全身不良反应和耐药性的优势，因而受到广泛关注。该文概述了用于肺部感染性疾病治疗的吸入制剂的研究进展，以期为肺部吸入用抗感染药物的研发提供参考。

关键词：吸入制剂；肺部感染性疾病；吸入疫苗；吸入装置
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)07-0993-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.07.002

Research Progress of Inhalation Preparations for Pulmonary Infectious Diseases

GUO Junyan, WU Wenzhe, WANG Jian*
(*National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: In recent years, pulmonary infectious diseases have posed a serious threat to human health. Compared with the traditional oral and injection administration routes, inhalation administration is increasingly used to treat pulmonary infectious diseases. This route can achieve targeted delivery of drugs to the infected sites, and has the advantages of improving the pulmonary bioavailability, reducing systemic adverse reactions and drug resistance, and therefore has gained widely concern. This paper summarizes the research progress of inhalation preparations for treatment of pulmonary infectious diseases, with a view to providing references for the research and development of anti-infective drugs for pulmonary inhalation.

Key Words: inhalation preparation; pulmonary infectious disease; inhalation vaccine; inhaler device

肺部感染类疾病是指由于病毒、真菌、细菌、衣原体和支原体等病原微生物的侵袭，肺泡、终末气道及肺间质内产生一系列的肺实质炎症反应，一般简称为肺炎。

目前，临床常采用口服或静脉注射的给药方式治疗肺部感染类疾病，但需要较高的给药剂量，否则无法使得肺部的药物浓度达到最低抑菌浓度（minimum inhibitory concentration，MIC）以上，由于较多的全身暴露，不良反应的发生率较高，且长期过量使用抗菌药物，会使得细菌产生耐药突变[1]。而据有关研究[2]报道，抗菌药耐药相关死亡是仅次于缺血性心脏病和中风的全球第三大死亡病因，其中以下呼吸道感染（如肺炎）引起的抗菌药耐药（anti-microbial resistance，AMR）的影响较大，直接导致40万人死亡、间接导致150万人死亡。因此，在减少全身药物暴露和降低给药剂量的情况下，靶向递送药物到肺部感染部位是治疗肺部感染性疾病的研究重点。

使用吸入制剂可将药物直接递送至肺部感染部位，在低给药剂量下使靶部位达到较高的药物浓度。当肺部发生感染时，细菌多聚集在肺泡上皮细胞衬

收稿日期：2023-02-16
作者简介：郭俊彦(1999—)，女，硕士研究生，专业方向：肺部吸入给药。
通信作者：王　健(1967—)，男，研究员，博士生导师，从事黏膜给药制剂与新型吸入给药制剂研究。
E-mail：wangjian11@sinopharm.com

液（epithelial lining fluid，ELF）处。LUYT 等[3]研究表明，雾化吸入和静脉注射阿米卡星相比，患有呼吸机相关性肺炎（ventilator-associated pneumonia，VAP）模型小猪的ELF部位药物浓度相差10倍左右。该结果表明，通过吸入途径给药，可使肺部感染部位达到较高药物浓度，提高生物利用度。

本研究将对抗感染药物吸入制剂的上市及临床情况进行简要介绍，并概述抗感染药物的吸入粉雾剂与雾化吸入溶液的研发进展，以期为肺部吸入用抗感染药物的研发提供参考。

1　肺部感染性疾病用吸入制剂的上市与临床研究现状

1997 年，美国 FDA 批准妥布霉素雾化吸入溶液用于铜绿假单胞菌（*Pseudomonas aeruginosa*，PA）感染的囊性纤维化（cystic fibrosis，CF）的治疗，使其成为该领域的首个上市产品。多黏菌素 E 甲磺酸钠、左氧氟沙星、两性霉素 B 等药物的吸入制剂也陆续上市或进入临床试验阶段，如表 1 所示。

1.1　妥布霉素

妥布霉素为氨基糖苷类抗菌药，易溶于水，在胃肠道不易被吸收，难以透过细胞膜，通过口服与静脉给药方式治疗肺部感染性疾病的生物利用度低。

目前，妥布霉素吸入制剂已有吸入溶液与吸入粉雾剂 2 种剂型获批上市，用于治疗由 PA 引起的 CF 所致的慢性肺部感染与 NCFB。

1.1.1　妥布霉素吸入溶液

已有多款妥布霉素吸入溶液上市，如 Tobi®、Bramitob® 和 Vantobra® 等。美国 Mylan 公司推出的 Tobi® 规格为 5 mL ： 300 mg，为首个获批上市的妥布霉素吸入溶液，搭配使用 Pari LC PLUS 射流雾化杯给药。KONSTAN 等[4]研究显示，Tobi® 雾化给药时间约为 15 min，递送药量约为 101.5 mg，且其质量中值空气动力学粒径（median mass aerodynamic diameter，MMAD）为 3.6 μm，几何标准偏差（geometric standard deviation，GSD）为 2.3。而由德国 Pari 公司推出的 Vantobra®，规格为 1.7 mL ： 170 mg，通过振动网式雾化器 Tolero® 进行给药，雾化给药时间约为 4 min，递送药量为 96.4 mg，MMAD 为 3.8 μm，GSD 为 1.5[5]。振动网式雾化器是利用压电陶瓷片的高频振动，使药液通过固定直径的微小筛孔，产生可直达肺深部的药物液滴。该类雾化器产生的气溶胶微粒大小较均匀、微细粒子分数（fine particle fraction，FPF）高、药液残留少，并且装置轻巧、方便易携带、噪音小。相较于 Tobi®，Vantobra® 具有递送比例高、给药时间短、患者满意度高的优点[6]。

表 1　肺部感染性疾病用吸入制剂的现状

Tab.1　Current Status of Inhalation Preparations for Treatment of Pulmonary Infectious Diseases

药物分类	药物通用名	药品名称	剂型	规格	适应证	上市或临床状态
抗菌药	妥布霉素	Tobi®	吸入溶液	5 mL：300 mg	由 PA 引起的 CF	已上市
		Bramitob®	吸入溶液	4 mL：300 mg		已上市
		Vantobra®	吸入溶液	1.7 mL：170 mg		已上市
		Tobi Podhaler™	吸入粉雾剂	28 mg		已上市
	多黏菌素 E 甲磺酸钠	健可妥®	吸入溶液	5 mL：300 mg	非囊性纤维化支气管扩张症（non-cystic fibrosis bronchiectasis，NCFB）	已上市
		Promixin®	雾化用冻干粉	80 mg	由 PA 引起的 CF	已上市
		Colobreathe®	无辅料吸入粉雾剂	125 mg		已上市
	赖氨酸氨曲南	Cayston®	雾化用冻干粉	75 mg	由 PA 引起的 CF	已上市
	阿米卡星	Arikayce Kit®	雾化用脂质体	8.4 mL：590 mg	CF，鸟分枝杆菌复合群（*Mycobacterium avium* complex，MAC）感染	已上市
	左氧氟沙星	Quinsair®	雾化溶液	2.4 mL：240 mg	由 PA 引起的 CF	已上市
抗真菌药	两性霉素 B	AmBisome®	雾化用脂质体	25 mg	支气管肺曲霉病	Ⅱ期临床
抗病毒药	扎那米韦	Relenza®	吸入粉雾剂	5 mg	流行性病毒感染	已上市
	伊维菌素	—	吸入粉雾剂	6 mg	新型冠状病毒病（COVID-19）	Ⅲ期临床
	重组新型冠状病毒疫苗（5 型腺病毒载体）	克威莎®雾优®	吸入疫苗	每次0.1 mL	COVID-19	已上市

CF为欧洲人常见的染色体显性遗传病，在亚洲人中发病率较低，而我国由PA引起的肺部感染多为NCFB，主要通过长期给予妥布霉素吸入溶液进行治疗[7]。由健康元公司推出的妥布霉素吸入溶液健可妥®于2022年10月获得上市许可，为国内首个吸入式抗菌药产品。研究[8]显示，以中国支气管扩张患者为目标人群，与安慰剂组相比，雾化吸入健可妥®（以28 d为1个治疗周期）的PA菌落数显著降低，具有较好的疗效。

1.1.2 妥布霉素吸入粉雾剂

Tobi Podhaler™妥布霉素吸入粉雾剂为美国Mylan公司采用（PulmoSphere™）技术制备而成的吸入用脂质颗粒，为国内外唯一一款被批准上市的妥布霉素吸入粉雾剂。

Tobi Podhaler™采用T-326胶囊型干法吸入（DPI）装置给药，单粒胶囊含药28 mg，每次给药4粒胶囊，给药剂量为112 mg，与妥布霉素吸入溶液相比，其给药剂量大大减少。FLUME等[9]将CF患者分为对照组与试验组，分别给予妥布霉素吸入溶液（Tobi®）与吸入粉雾剂（Tobi Podhaler™）。结果显示，吸入粉雾剂治疗组患者一秒率（FEV1%，即FEV1/FVC比值；式中：FEV1为最大吸气后用力快速呼气1 s所呼出的最大气量，FVC为尽力最大吸气后，尽力、尽快呼气时所能呼出的最大气量）的基线与第3个治疗周期d28时相比，其增大的相对比例为5.8%，而吸入溶液治疗组的这一比例为4.7%，表明吸入粉雾剂治疗组患者的FEV1%得到更大改善，治疗效果更好。此外，Tobi Podhaler™单次给药仅需3 min，耗时较短，且胶囊型DPI装置便于携带与使用，减少了反复清洗装置的步骤，患者满意度更高。

1.2 多黏菌素E甲磺酸钠

多黏菌素E甲磺酸钠为前药形式，本身无活性，在体内水解形成活性成分多黏菌素E后发挥抗菌作用。

EMA已批准多黏菌素E甲磺酸钠（Colobreathe®）用于治疗由PA引起的慢性肺部感染。以色列Teva公司生产的Colobreathe®是采用喷雾干燥法形成的纯药物微粉型无载体吸入粉雾剂，有效期为3年，产品粒径较小，其中位径［d(0.5)］约为1.5 μm；且在相对湿度（RH）60%、25 ℃条件下可保持其无定形粉末状态，具有稳定的FPF值[10]。

Colobreathe®单粒胶囊含多黏菌素E甲磺酸钠125 mg，单次给药仅需要1粒胶囊，减少了给药步骤，患者满意度高。

1.3 阿米卡星

阿米卡星主要用于治疗由MAC引起的难治性非结核分枝杆菌（nontuberculous mycobacteria，NTM）肺病。通过静脉注射的阿米卡星主要分布于细胞外液，并会在肾脏皮质细胞和内耳液中积蓄，产生较大的肾毒性和耳毒性。采用脂质体包裹的阿米卡星通过吸入方式给药可靶向递送至肺部，不仅可以减少不良反应的发生，而且可延长药物在肺部的滞留时间，起到长效、缓释的作用[11]。

由美国Insmed公司研发的Arikayce Kit®（阿米卡星脂质体吸入混悬液），通过振动网式雾化器Lamira递送给药。在成人呼吸模式的体外测试中，其平均给药剂量约为312 mg（药物总含量为590 mg，递送比例约为53%），MMAD为4.9 μm，可有效递送药物至肺部[12]。

将由MAC引起的难治性NTM肺病患者分为2组，对照组仅给予传统支持性治疗，试验组则在给予传统支持性治疗的基础上增加阿米卡星脂质体吸入混悬液的治疗；6个月后，对照组患者的痰液检测结果由阳性转为阴性的比例为8.9%，而试验组为29%，这表明阿米卡星脂质体吸入混悬液可有效治疗由MAC引起的难治性NTM肺病。

1.4 两性霉素B

两性霉素B为多烯类抗真菌药，主要用于慢性肺曲霉病（chronic pulmonary aspergillosis，CPA）的治疗。目前，两性霉素B仅有静脉注射剂型获批上市，主要分为脱氧胆酸盐和含脂制剂。临床常采用雾化吸入两性霉素B脱氧胆酸盐注射液的方式治疗支气管肺真菌病；两性霉素B脱氧胆酸盐注射液说明书中也介绍了雾化吸入治疗的具体使用方法[13]。

张敏等[14]报道，呼吸道真菌感染患者分别静

脉注射与雾化吸入两性霉素 B 进行治疗的有效率为 73.6%和 66.6%，但雾化吸入组患者的不良反应发生率明显低于静脉给药组，这说明雾化吸入两性霉素 B 可有效治疗由真菌感染引起的肺曲霉病，且具有较好的安全性。美国感染病协会推出的“2016 IDSA 指南：曲霉病的诊断与管理”[15] 建议采用雾化吸入两性霉素 B 的方式预防侵袭性肺曲霉病（invasive pulmonary aspergillosis，IPA）。

虽然两性霉素 B 静脉注射剂说明书中有雾化吸入用法，但该产品本身含有防腐剂、助溶剂等辅料，这些辅料雾化吸入后会对人体产生何种影响目前还不明确，存在一定的隐患，因此研发吸入专用的两性霉素 B 雾化吸入溶液可使得肺部真菌感染患者受益。

1.5 伊维菌素

伊维菌素为一种广谱的抗寄生虫药物。近期研究显示，伊维菌素可通过抑制与严重急性呼吸综合征冠状病毒 2（SARS-CoV-2）复制相关的关键蛋白酶（3- 胰凝乳蛋白酶样蛋白酶）的活性而治疗 SARS-CoV-2 引发的感染。印度已使用伊维菌素作为德尔塔毒株感染的治疗药物。

将伊维菌素用于 SARS-CoV-2 感染患者的治疗时要达到半抑制浓度（IC_{50}）水平。体外试验测得伊维菌素对 SARS-CoV-2 的 IC_{50} 为 2.5 μmol/L[16]。COVID-19 患者每日口服伊维菌素 0.6 mg/kg 后，药物经胃肠道吸收到达肺部感染部位而起效，能使病毒载量降低 72%，但给药剂量较大 [17]。通过吸入方式直接将药物靶向递送至肺部（SARS-CoV-2 的主要聚集部位），可减少给药剂量，试验 [18] 证明每日只需吸入伊维菌素 0.1 mg/kg 即可有效清除病毒，且耐受性好。

埃及曼苏尔大学报道通过喷雾干燥法制备了以乳糖为载体的无定形伊维菌素吸入粉雾剂。体外试验测得其 FPF 为 70%，MMAD 为 4.3 μm，且稳定性试验表明该吸入粉雾剂中的伊维菌素在 RH 58% 的条件下仍可保持无定形状态 [19]。

治疗肺部感染性疾病时要使药物浓度达到 MIC 以上，通常给药剂量较高，而以吸入方式给予吸入用液体制剂或吸入粉雾剂可满足大剂量给药的需求。目前已上市的治疗肺部感染性疾病的吸入制剂均为上述 2 种剂型。以下将概述不同吸入制剂在肺部感染性疾病中的应用。

2　吸入用液体制剂在肺部感染性疾病中的应用

雾化吸入是指利用雾化器将药物溶液或混悬液撞击成微小的气溶胶颗粒，通过患者呼吸气流驱动而使药物到达呼吸道与肺部，发挥局部或全身作用的给药方式。

2.1 吸入溶液

吸入溶液是目前应用较多的吸入用液体制剂，主要由 API、注射用水、pH 调节剂和渗透压调节剂组成。其在肺部感染性疾病治疗领域中的应用具有较长的历史，许多抗感染药物均可以溶液的形式雾化吸入给药，疗效良好且不良反应较少 [20]。

与注射用左氧氟沙星相比，左氧氟沙星吸入溶液 Aeroquin® 采用振动网式雾化器 eFlow® PARI 进行给药，生物利用度更高、起效更快、在肺内停留时间更长，且无严重不良反应 [21]。

2.2 吸入用冻干粉

将药液在无菌环境下冷冻干燥形成的粉末即为吸入用冻干粉，使用时用溶剂复溶，可快速溶解成为吸入溶液。前述多黏菌素 E 甲磺酸钠（Promixin®）和赖氨酸氨曲南（Cayston®）均为吸入用冻干粉 [22]。

例如，赖氨酸氨曲南（Cayston®）吸入用冻干粉采用 0.17%氯化钠无菌溶液 1 mL 作为溶剂，复溶后使用 Altera® 雾化器给药，仅需 2 ～ 3 min 就可给药完毕。经临床试验 [23] 证实，Cayston® 可显著改善 NCFB 患者的呼吸道症状。

吸入溶液一般需在 2 ～ 8 ℃条件下贮存与运输，否则会发生变质，因此运输与贮存成本较高。相对而言，吸入用冻干粉含水量低、理化性质稳定、不易氧化变质，可在室温条件下贮存，便于运输与贮存。并且，对于易水解变质或失活的药物，如多黏菌素 E 甲磺酸钠，采用吸入用冻干粉形式，现配现用，可最大程度保留药效并降低不良反应发生率 [24]。

2.3 吸入用脂质体混悬液

脂质体的磷脂双分子层结构与人体细胞膜的结

构类似，因此脂质体具有较好的生物相容性，可减少不良反应的发生[25]。并且，脂质体可通过磷脂双分子层缓慢释放药物，使肺部感染部位的药物浓度较长时间维持在 MIC 以上，减少给药频率[26]。

环丙沙星脂质体 Linhaliq® 通过射流雾化器 LC Sprint 进行给药，目前处于临床试验状态。环丙沙星通过口服给药（80 mg/kg）的血清半衰期为 4.2 h，而制成吸入用脂质体给药时的半衰期为 7.4 h，作用时间显著延长[27]。

阿米卡星脂质体混悬液采用乙醇注入法制成，主要脂质成分为二棕榈酰磷脂酰胆碱（DPPC）和胆固醇（质量比 2 ∶ 1）。在雾化过程中，约 70%的阿米卡星被包裹在脂质体中，约 30%的剂量以游离阿米卡星的形式释放，可提供足够剂量的阿米卡星进入肺部感染部位并维持其浓度[28]。但脂质体混悬液的制备方法复杂、成本高，一般适用于毒性大、半衰期短的药物。除已上市的阿米卡星（Arikayce Kit®）脂质体吸入混悬液以外，目前国内外有多种治疗肺部感染性疾病的吸入用脂质体混悬液在研，如妥布霉素脂质体吸入混悬液、环丙沙星脂质体吸入混悬液、两性霉素 B 脂质体吸入混悬液等[29]。

肺部感染性疾病的治疗一般需递送高剂量药物，吸入用液体制剂给药通常存在装置中残留药液较多、给药时间长等问题，还需对雾化装置进行清洗和消毒，步骤较烦琐[30]。因此，开发性质稳定、使用方便的吸入粉雾剂，在肺部感染性疾病的治疗上具有较好的应用前景。

3 吸入粉雾剂在肺部感染性疾病中的应用

DPI 系指微粉化 API 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贮存，使用时采用特制的装置，由患者主动吸入雾化药物至肺部的制剂。DPI 装置小巧、使用方便、易于携带，且药物以干粉（固体颗粒）形式存在，稳定性好，易于保存和运输。此外，吸入粉雾剂具有递送效率高和无创给药等优势。随着微粉化制备技术的不断进步以及新型给药装置的发展，吸入粉雾剂在肺部感染性疾病中的应用研究不断深入。

3.1 乳糖载体型吸入粉雾剂

此类吸入粉雾剂主要由粒径较大的乳糖载体颗粒和微粉化药物组成；微粉化药物通过吸附在乳糖表面而改善流动性和分散性、减少聚集。当患者使用 DPI 时，空气湍流产生的剪切力使药物微粉和乳糖分离，脱落下来的微粉化药物随气流进入气道，而大粒径的乳糖载体沉积于口腔和咽喉部位。

直径为 10 ～ 130 μm 的一水合 α- 乳糖颗粒较常用，具有安全、无毒、稳定、易溶于水、无刺激性和价格低廉等优点，其理化性质对气溶胶的分散和递送性能具有较大影响[31]。

扎那米韦吸入粉雾剂（Relenza®）采用乳糖为载体，通过粉碎法制备而成，每粒胶囊的载药量较低（仅含扎那米韦 5 mg）[32]。给药时采用英国 GSK 公司推出的 Diskhaler® 泡罩型 DPI 装置，单次给药需安装 1 个泡罩条（具有 4 个独立包装的含药小囊），减少了患者反复填充药物的步骤。但 Relenza® 通过 Diskhaler® DPI 装置给药时 FPF 仅为 5.4%，表明肺部沉积率较低[33]。

目前上市的常用吸入粉雾剂以乳糖型吸入粉雾剂为主，用于递送高活性、低剂量药物。由于处方中乳糖载体占比较高、药物比例较低，而肺部感染性疾病所需的给药剂量又较高，因此其在肺部感染性疾病治疗中的应用较少。

3.2 颗粒工程粒子型吸入粉雾剂

高剂量抗菌药一般通过颗粒工程粒子型吸入粉雾剂进行递送。这类颗粒具有多孔、低密度和大几何粒径的特征，因而载药量大、溶解性高和吸入性能好[30]。目前，常用的颗粒工程造粒方法有喷雾干燥法、喷雾 - 冷冻干燥法、超临界流体法和薄膜冷冻干燥法等[34]。

PulmoSphere™ 是指先将药物与辅料制成乳剂，再经喷雾干燥形成含药颗粒的方法。其中，油相中的二硬脂酰磷脂酰胆碱（DSPC）与全氟辛基溴作为“吹泡剂”，在喷雾干燥过程中通过延缓液滴的收缩，使其形成表面多孔及中空内核的结构[35]。前述妥布霉素 DPI（Tobi Podhaler™）就是采用 PulmoSphere 技术制备而成吸入用脂质颗粒。工艺流程如下：以氯化钙和硫酸妥布霉素溶液为水相，DSPC 与全氟辛基溴为油相，制备形成乳液；将液滴乳化、喷雾干燥，水分和全氟辛溴蒸发后可形成以 DSPC 和氯

化钙为外壳的大多孔载体颗粒，妥布霉素则以无定形状态分布在其中[36]。

YU 等[37] 分别采用喷雾干燥法和喷雾 - 冷冻干燥法制备了环丙沙星可吸入微粉。试验表明，2 种微粉的抗菌活性一致（MIC 均为 0.18 μg/mL），且均为大多孔球形颗粒；喷雾干燥组粒子的 FPF 为 23%，MMAD 为 4.6 μm，而喷雾 - 冷冻干燥组粒子的 FPF 为 29%，MMAD 为 3 μm。喷雾 - 冷冻干燥的制备过程中无高温程序，较适用于易热降解类药物的微粉化，但其设备和运行成本昂贵、技术要求高，限制了发展应用[38]。

通过颗粒工程造粒技术制成的粒子一般为无定形状态，具有较大的表面积，可促进难溶性药物在体内的溶解，提高生物利用度；但此类粒子具有高度吸潮性，在湿度较大的条件下易转化为活性较小或无活性的晶体[39]，发生粒子间的聚集，因此需通过选择具有较好防潮效果的包装材料和合适的贮存环境，来维持药物的活性和分散性。

3.3 无辅料型吸入粉雾剂

无辅料型吸入粉雾剂中仅含有纯药物微粉，可提高单粒胶囊的药物剂量，并减少由于药物与载体吸附而导致的药物损失。因此，对于需大剂量给药的抗菌药物，无辅料型吸入粉雾剂可减少给药步骤、提高患者的依从性。

多黏菌素 E 甲磺酸钠（Colobreathe®）为已上市的无载体吸入粉雾剂，其单粒胶囊含药 125 mg。Colobreathe® 是多黏菌素 E 甲磺酸钠的 50%乙醇溶液通过喷雾干燥法制备而成的纯药物微粉，表面褶皱，呈球形，经试验证明喷雾干燥后药物的抗菌活性保持不变。该微粉的 d(0.9) 仅约 2 μm，雾化效果较好，FPF 高达 83%[40]。

Colobreathe® 使用单剂量胶囊型 Turbospin® 装置给药，可与美国 Propeller Health 公司研发的外接式智能系统联用，记录患者的用药信息如吸气流速、用药时间和用药剂量等，并通过互联网实现数据共享，帮助主治医生了解患者的用药情况以及时调整治疗方案。该系统还可通过发送信息提醒患者按时用药[41]。据报道，CF 患者每天花费在治疗上的时间高达 100 min 以上，治疗内容包括胸部理疗和使用抗菌药、维生素及黏液溶解剂等多种药物治疗等，因此长期坚持按时用药是保证吸入治疗效果的重要因素[42]，而通过智能型吸入装置来记录与提醒患者用药，有助于提高吸入疗法的疗效和患者依从性。

4 吸入疫苗

疫苗是将特定疾病的病原体或与其相关的蛋白、多糖或核酸成分，经免疫接种进入人体，从而诱导机体产生特异性的体液免疫、细胞免疫和（或）黏膜免疫，使人体获得预防该疾病的免疫力。

大多病毒和细菌通过飞沫传播，如 SARS-CoV-2 的主要感染途径为呼吸道、口腔黏膜和眼结膜表面[43]。注射型疫苗诱导生成的 IgG 抗体在这些部位的分布水平极低，难以抵抗病毒的侵入；而雾化吸入式疫苗不仅可诱导生成 IgG 抗体而产生全身免疫反应，还能与黏膜表面的抗原识别细胞结合，诱导生成 IgA 抗体，改善注射型疫苗的中和抗体在呼吸道黏膜等部位分布水平低的问题。此外，吸入疫苗还可诱导产生体液免疫和细胞免疫，为人体筑起多道防线，降低感染风险[44]。目前处于临床试验阶段和已上市的吸入疫苗主要有溶液型吸入疫苗和吸入干粉疫苗。

4.1 溶液型吸入疫苗

疫苗以溶液形式通过雾化装置给药时，能被直接递送至肺部，从而在病毒的主要传染途径——呼吸道处诱导多种免疫反应，增强机体免疫能力。

康希诺生物公司自主研发的克威莎 ® 雾优 ® 吸入用重组新型冠状病毒疫苗（5 型腺病毒载体 mRNA），已获得国家药品监督管理局的批准作为加强针纳入紧急使用。克威莎 ® 雾优 ® 采用爱尔真振动网式雾化器（Aerogen®）给药，FPF 高达 70% 以上；需在 2 ～ 8 ℃下贮存与运输。该疫苗与 Ad5-nCoV（已获批上市的重组腺病毒载体疫苗，商品名为克威莎 ®）的制剂工艺和处方完全相同，但每剂克威莎 ® 雾优 ® 的含量（1×10^{10} 个病毒颗粒）仅为肌注类疫苗克威莎 ®（5×10^{10} 个病毒颗粒）的 1/5[45]。

结核病为全球十大死亡原因之一，主要通过飞沫形式传播，肺部为其原发感染部位。ID93 +

GLA-SE 亚单位结核疫苗（其中，ID93 为 4 种结核杆菌抗原重组融合蛋白，GLA-SE 即吡喃葡萄糖脂质 A- 角鲨烯，作为佐剂系统）为一种纳米乳液，作为辅助治疗型疫苗（接种卡介苗后的加强保护疫苗）通过吸入方式被递送至肺部，可在人体中呈现较好的免疫原性和安全性，目前已进入Ⅱ期临床阶段[46]。

4.2 吸入干粉疫苗

将疫苗制备成可吸入干粉形式，就能使用一次性干粉吸入器进行递送。可吸入干粉性质稳定，可常温保存，且使用时无需专业人员操作，可由患者自行使用[47]。但疫苗作为一类生物制品，需对其制备过程的工艺参数进行严格控制，通过加入赋性剂来保持结构稳定性，避免蛋白失活。目前在研的肺部感染性疾病治疗用吸入粉雾剂有肺结核疫苗、流感疫苗和新冠疫苗等。

KANOJIA 等[48] 以灭活的甲型流感病毒为活性成分、海藻糖为赋性剂，通过喷雾干燥法制备了可吸入微粉，所得颗粒的粒径为 2.4 μm，在 60 ℃下密封放置 90 d 后，其活性保持在初始时的 92%，具有较好的稳定性。

为防止疫苗接种过程中出现交叉感染，吸入疫苗的接种均采用单剂量、一次性吸入装置。为保证疫苗在公众群体中的有效性，需保证其在宽流速范围内递送效率的均一性，通过外接递送反馈装置可判断是否实现了有效递送[49]。

5 总结与展望

吸入制剂用于治疗肺部感染性疾病具有肺部生物利用度高、起效快和不良反应发生率低等独特优势，具有较好的应用前景。通过吸入途径递送生物制剂用于肺部感染性疾病的治疗也逐渐被更多的人关注。

目前已有多款应用于肺部感染性疾病的吸入制剂被批准上市。此外，吸入用抗菌药新剂型的不断开发，有利于增强药物疗效、减轻不良反应和提高患者依从性。例如，脂质体作为常见的递送载体，具有制备工艺成熟、生物相容性好和长效缓释的特点，通过吸入方式递送抗菌药脂质体制剂用于治疗肺部感染性疾病具有安全性高、抗菌活性好和不良反应少等优势；无载体吸入粉雾剂的 FPF 值较高，对于需大剂量给药的吸入抗菌药，单次给药剂量高能减少给药频率、提高患者的依从性；吸入疫苗在保持有效性与安全性的基础上，作为无痛接种方式，有利于快速推进大规模疫苗接种进程，防治传染能力强的病原体感染。

目前，我国已批准上市的、用于肺部感染性疾病的吸入制剂仅有健可妥®和克威莎®雾优®，国外已上市产品的种类也较少，仍需开发创新药或新的制剂形式来使得已产生耐药性和免疫力弱的人群有药可用。

参考文献：

[1] 赵小琳, 宿怀予. 关于抗菌药物雾化的几点思考[J]. 中国抗生素杂志, 2021, **46**(7): 653-660.

[2] LAXMINARAYAN R. The overlooked pandemic of antimicrobial resistance [J]. *Lancet*, 2022, **399**(10325): 606-607.

[3] LUYT C E, CLAVEL M, GUNTUPALLI K, *et al*. Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia [J]. *Crit Care*, 2009, **13**(6): R200.

[4] KONSTAN M W, WAGENER J S, PASTA D J, *et al*. Clinical use of tobramycin inhalation solution (TOBI®) shows sustained improvement in FEV_1 in cystic fibrosis [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2014, **49**(6): 529-536.

[5] EHSAN Z, CLANCY J. T100: nebulized-concentrated tobramycin formulation for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients [J]. *Expert Opin Orphan D*, 2015, **3**(8): 933-943.

[6] SANDS D, SAPIEJKA E, MAZUREK H, *et al*. 69 A randomised comparison of VANTOBRA and TOBI in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection for pharmacokinetic and therapeutic equivalence [J]. *J Cyst Fibros*, 2013, **12**(Suppl 1): S66.

[7] GAO Y H, LU H W, MAO B, *et al*. The establishment of China Bronchiectasis Registry and Research Collaboration (BE-China): protocol of a prospective multicenter observational study [J]. *Respir Res*, 2022, **23**(1): 328.

[8] GUAN W J, XU J F, LUO H, *et al*. A double-blind

randomized placebo-controlled phase 3 trial of tobramycin inhalation solution in adults with bronchiectasis with *Pseudomonas aeruginosa* infection [J]. *Chest*, 2023, **163**(1): 64-76.

[9] FLUME P A, VAN DEVANTER D R. State of progress in treating cystic fibrosis respiratory disease [J]. *BMC Med*, 2012, **10**: 88.

[10] SCHUSTER A, HALIBURN C, DÖRING G, *et al*. Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study [J]. *Thorax*, 2013, **68**(4): 344-350.

[11] CHALMERS J D, VAN INGEN J, VAN DER LAAN R, *et al*. Liposomal drug delivery to manage nontuberculous mycobacterial pulmonary disease and other chronic lung infections [J]. *Eur Respir Rev*, 2021, **30**(161): 210010.

[12] WATERS V, RATJEN F. Inhaled liposomal amikacin [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2014, **8**(4): 401-409.

[13] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 成人抗感染药物下呼吸道局部应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, **44**(4): 322-339.

[14] 张 敏, 张 莉, 陈 树. 两性霉素 B 雾化吸入治疗老年糖尿病患者下呼吸道真菌感染的临床观察[J]. 现代临床医学, 2009, **35**(6): 414-415.

[15] PATTERSON T F, THOMPSON G R 3rd, DENNING D W, *et al*. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, **63**(4): e1-e60.

[16] DINESH KUMAR N, TER ELLEN B M, BOUMA E M, *et al*. Moxidectin and ivermectin inhibit SARS-CoV-2 replication in Vero E6 cells but not in human primary bronchial epithelial cells [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, **66**(1): e0154321.

[17] KROLEWIECKI A, LIFSCHITZ A, MORAGAS M, *et al*. Antiviral effect of high-dose ivermectin in adults with COVID-19: a proof-of-concept randomized trial [J] *eClinicalMedicine*, 2021, **37**: 100959.

[18] MANSOUR S M, SHAMMA R N, AHMED K A, *et al*. Safety of inhaled ivermectin as a repurposed direct drug for treatment of COVID-19: a preclinical tolerance study [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, **99**: 108004.

[19] ALBARIQI A H, KE W R, KHANAL D, *et al*. Preparation and characterization of inhalable ivermectin powders as a potential COVID-19 therapy [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2022, **35**(5): 239-251.

[20] VELKOV T, ABDUL RAHIM N, ZHOU Q T, *et al*. Inhaled anti-infective chemotherapy for respiratory tract infections: successes, challenges and the road ahead [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, **85**: 65-82.

[21] AZOICAI D, ANTONIU S A. MP-376 (Aeroquin) for chronic Pseudomonas aeruginosa infections [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013, **22**(2): 267-276.

[22] BALDUCCI A G, BETTINI R, COLOMBO P, *et al*. Drug delivery strategies for pulmonary administration of antibiotics [M]// NOKHODCHI A, MARTIN G P. Pulmonary drug delivery: advances and challenges. [s. l.]: John Wiley & Sons Ltd., 2015: 241-262.

[23] CHADWICK H K, WHITE H, SHAW N, *et al*. Aztreonam lysine inhalation solution (AZLI, Cayston®, Gilead) stabilises lung function decline in patients with cystic fibrosis and moderate to severe lung disease [C]// Proceedings of the North American Cystic Fibrosis Conference. North American Cystic Fibrosis Conference. Denver: Colorado, 2018.

[24] LANDA G, ALEJO T, SAUZET T, *et al*. Colistin-loaded aerosolizable particles for the treatment of bacterial respiratory infections [J]. *Int J Pharm*, 2023, **635**: 122732.

[25] 高 洁, 张 琪, 吴闻哲. 脂质体肺部吸入给药研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(7): 935-942.

[26] ONG H X, TRAINI D, YOUNG P. Liposomes for inhalation [M]// DHAND R, ROTHEN-RUTISHAUSER B, HICKEY A J. ISAM textbook of aerosol medicine. [s. l.]: Mary Ann Liebert Inc., 2015: 303-329.

[27] CARTLIDGE M K, HILL A T. Inhaled or nebulised ciprofloxacin for the maintenance treatment of bronchiectasis [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2017, **26**(9): 1091-1097.

[28] ZHANG J, LEIFER F, ROSE S, *et al*. Amikacin liposome inhalation suspension (ALIS) penetrates non-tuberculous mycobacterial biofilms and enhances amikacin uptake into macrophages [J]. *Front Microbiol*, 2018, **9**: 915.

[29] MEHTA P P, GHOSHAL D, PAWAR A P, *et al*. Recent advances in inhalable liposomes for treatment of pulmonary diseases: concept to clinical stance [J]. *J Drug Deliv Sci*

Technol, 2020, **56**(Part A): 101509.

[30] SIBUM I, HAGEDOORN P, DE BOER A H, *et al*. Challenges for pulmonary delivery of high powder doses [J]. *Int J Pharm*, 2018, **548**(1): 325-336.

[31] PILCER G, WAUTHOZ N, AMIGHI K. Lactose characteristics and the generation of the aerosol [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, **64**(3): 233-256.

[32] 郭 娜, 杨 阳, 王思玲, 等. 高效液相色谱法测定扎那米韦粉雾剂的含量及其体外有效部位沉积率[J]. 中国新药杂志, 2013, **22**(4): 408-410.

[33] LEUNG S S Y, PARUMASIVAM T, TANG P, *et al*. A proof-of-principle setup for delivery of Relenza® (zanamivir) inhalation powder to intubated patients [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2016, **29**(1): 30-35.

[34] LIN Y W, WONG J, QU L, *et al*. Powder production and particle engineering for dry powder inhaler formulations [J]. *Curr Pharm Des*, 2015, **21**(27): 3902-3916.

[35] 马银玲, 刘红星, 鲍亚然, 等. 吸入粉雾剂的喷雾工艺及表征研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2021, **41**(13): 1362-1365.

[36] VANDEVANTER D R, GELLER D E. Tobramycin administered by the TOBI® Podhaler® for persons with cystic fibrosis: a review [J]. *Med Devices* (Auckl), 2011, **4**: 179-188.

[37] YU H, TEO J, CHEW J W, *et al*. Dry powder inhaler formulation of high-payload antibiotic nanoparticle complex intended for bronchiectasis therapy: spray drying versus spray freeze drying preparation [J]. *Int J Pharm*, 2016, **499**(1/2): 38-46.

[38] VISHALI D A, MONISHA J, SIVAKAMASUNDARI S K, *et al*. Spray freeze drying: emerging applications in drug delivery [J]. *J Control Release*, 2019, **300**: 93-101.

[39] ABOULFOTOUH K, ZHANG Y, MANIRUZZAMAN M, *et al*. Amorphous solid dispersion dry powder for pulmonary drug delivery: advantages and challenges [J]. *Int J Pharm*, 2020, **587**: 119711.

[40] ZHOU Q T, MORTON D A, YU H H, *et al*. Colistin powders with high aerosolisation efficiency for respiratory infection: preparation and *in vitro* evaluation [J]. *J Pharm Sci*, 2013, **102**(10): 3736-3747.

[41] CARPENTER D M, ROBERTS C A, SAGE A J, *et al*. A review of electronic devices to assess inhaler technique [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2017, **17**(3): 17.

[42] O'TOOLE D P H, LATCHFORD G J, DUFF A J A, *et al*. Adherence to aerosol therapy in young people with cystic fibrosis: patient and parent perspectives following electronic data capture [J]. *Qual Health Res*, 2019, **29**(6): 846-856.

[43] 葛 华, 蒋丽勇, 刘 术, 等. 经口途径COVID-19疫苗产品与技术分析[J]. 药学学报, 2022, **57**(4): 845-853.

[44] HASSAN A O, KAFAI N M, DMITRIEV I P, *et al*. A single-dose intranasal ChAd vaccine protects upper and lower respiratory tracts against SARS-CoV-2 [J]. *Cell*, 2020, **183**(1): 169-184.

[45] WU S, HUANG J, ZHANG Z, *et al*. Safety, tolerability, and immunogenicity of an aerosolised adenovirus type-5 vector-based COVID-19 vaccine (Ad5-nCoV) in adults: preliminary report of an open-label and randomised phase 1 clinical trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, **21**(12): 1654-1664.

[46] DAY T A, PENN-NICHOLSON A, LUABEYA A K K, *et al*. Safety and immunogenicity of the adjunct therapeutic vaccine ID93 + GLA-SE in adults who have completed treatment for tuberculosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2021, **9**(4): 373-386.

[47] SALEEM I, PETKAR K, SOMAVARAPU S. Chapter nineteen - rationale for pulmonary vaccine delivery: formulation and device considerations [M]// SKWARCZYNSKI M, TOTH I. Micro and nano technologies, micro and nanotechnology in vaccine development. [s. l.]: Elsevier, 2017: 357-371.

[48] KANOJIA G, WILLEMS G J, FRIJLINK H W, *et al*. A design of experiment approach to predict product and process parameters for a spray dried influenza vaccine [J]. *Int J Pharm*, 2016, **511**(2): 1098-1111.

[49] 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.