

- essential[J]. Arch Gynecol Obstet, 2009, 280(3):475-477.
- [14] Kim W, Kim SH, Nakashima I, et al. Influence of pregnancy on neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. Neurology, 2012, 78(16):1264-1267.
- [15] Bourre B, Marignier R, Zéphir H, et al. Neuromyelitis optica and pregnancy[J]. Neurology, 2012, 78(12):875-879.
- [16] Fragoso YD, Adoni T, Bichuetti DB, et al. Neuromyelitis optica and pregnancy[J]. J Neurol, 2013, 260(10):2614-2619.
- [17] Sinha A, Bagga A. Pulse Steroid Therapy[J]. Indian J Pediatr, 2008, 75(10):1507-1066.
- [18] Aguilera AJ, Carlow TJ, Smith KJ, et al. Lymphocytoplasmaferesis in Devic's syndrome[J]. Transfusion, 1985, 25(1):54-56.
- [19] Alstead EM, Nelson-Piercy C. Inflammatory bowel disease in pregnancy[J]. Gut, 2003, 52:159-161.
- [20] Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy[J]. Eur Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004, 115(1):3-9.
- [21] Pellkofer HL, Suessmair C, Schulze A, et al. Course of neuromyelitis optica during inadvertent pregnancy in a patient treated with rituximab[J]. Mult Scler, 2009, 15(8):1006-1008.
- [22] Ringelstein M, Harmel J, Distelmaier F, et al. Neuromyelitis optica and pregnancy during therapeutic B cell depletion: infant exposure to anti-AQP4 antibody and prevention of rebound relapses with low-dose rituximab postpartum[J]. Multi Scler, 2013, 19(11):1544-1547.
- [23] Sangle SR, Lutalo PM, Davies RJ, et al. B-cell depletion therapy and pregnancy outcome in severe, refractory systemic autoimmune diseases[J]. J Autoimmun, 2013, 43:55-59.
- [24] Partlett R, Roussou E. The treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy[J]. Rheumatol Int, 2011, 31(4):445-449.
- [25] DeJaco C, Mittermaier C, Reinisch W, et al. Azathioprine treatment and fertility in IBD[J]. Gastroenterology, 2001, 121(5):1048-1053.

肺部吸入给药制剂及临床应用

舒宏¹ 崔一民² 侯曙光^{1*}

1 四川普锐特医药科技有限责任公司 (成都 610041)

2 北京大学第一医院药剂科 (北京 100034)

【摘要】 目的：分析和综述肺吸入制剂的分类、现状及临床用药。方法：收集国内外发表出版的相关论文及专著，对肺部吸入给药的特点及临床药物制剂进行了分析总结。**结果与结论：**肺部吸入给药是防治哮喘、慢性阻塞性肺病等呼吸道疾病的首选给药方式。常见的吸入给药制剂包括定量吸入气雾剂、干粉吸入剂和雾化吸入剂，所用药物主要为 β_2 受体激动剂、抗胆碱药物、吸入性糖皮质激素及复方药物等。

【关键词】 肺部吸入给药；定量吸入气雾剂；干粉吸入剂；雾化吸入剂； β_2 受体激动剂；抗胆碱药物；吸入糖皮质激素剂

【中图分类号】 R563; R97

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.02.005

Pulmonary Drug Delivery Products and Clinical Applications

SHU Hong¹, CUI Yi-min², HOU Shu-guang¹. 1 Sichuan Purity Pharmaceutical Technology Co., Ltd, Chengdu 610041, China. 2 Department of Pharmacy, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

【Abstract】 Objective: To analyze and summarize the category, status and clinical applications

* 通讯作者：侯曙光 E-mail:fansz1930@yahoo.com

of pulmonary delivery drugs. **Methods:** The articles and books related to the pulmonary drug delivery were searched and studied in order to analyze and summarize its status and clinical uses. **Results and Conclusion:** Pulmonary drug delivery administration, including metered dose inhalers, dry powder inhalers and nebulizers, has been the first choice for the treatment of respiratory diseases, such as asthma and chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). The commonly used inhaled drugs are β_2 -agonists, anticholinergic drugs, corticosteroids and combination products.

[Keywords] Pulmonary drug delivery; Metered dose inhaler; Dry powder inhaler; Nebulizer; β_2 -agonists; Anticholinergic drugs; Inhaled corticosteroids

肺部吸入制剂是指药物以特殊装置给药,经呼吸道深部、腔道、黏膜等发挥全身或局部作用的制剂。目前临床使用的这类剂型包括定量吸入气雾剂 (metered dose inhaler, MDI)、干粉吸入剂 (dry powder inhaler, DPI)、雾化吸入剂 (nebulizer)^[1],用于哮喘、慢性阻塞性肺病 (COPD) 等呼吸系统疾病的治疗,主要药物包括 β_2 受体激动剂,抗胆碱药物,吸入性糖皮质激素 (Inhaled corticosteroids, ICS) 及复方药物等。

1 肺部吸入给药制剂的特点及分类

肺部的特殊生理结构决定了其给药途径的特点和优势。肺部吸收表面积大、毛细血管网丰富,而且肺泡上皮细胞层薄,从而使得肺部给药起效快 (5min 内可起效);肺部的生物代谢酶分布集中,生物活性低从而减少对蛋白质的水解,使得蛋白质和多肽易通过肺泡表面被快速吸收而且保持其生物活性;肺部给药可以避免肝脏首过效应^[2-3]。吸入给药刺激性小,使用方便,患者顺应性好,可适用于需进行长期治疗的患者。起局部作用的药物,肺部给药剂量明显降低,毒副作用小。吸入治疗被世界卫生组织 (WHO) 和欧美推荐为哮喘、COPD 等呼吸道疾病的首选疗法,也正在被使用于全

身作用药物如胰岛素等。肺部给药制剂雾粒大小以及患者的吸入技术是影响药物吸入后肺部沉积量进而影响疗效的主要因素。粒径大小在 $0.5 \sim 5 \mu\text{m}$ 的药物粒子可被有效吸入并沉积在肺部^[4-5];患者吸入后采取屏气数秒的动作,可增加细微雾粒的肺部沉积量。

肺部吸入给药制剂在给药装置、配方及临床使用等方面各具特点,见表 1。表 1 对其进行了比较。

MDI 递送药物的动力来源于处方中的抛射剂,其能够主动递送药物。不同药物品种的吸入气雾剂装置外观、递药原理和使用方法相同,患者易于接受。但是使用时要求患者的吸入和喷射的协同。为克服此问题,储雾器 (spacer) 通常配合 MDI 使用。由于储雾器增加了气雾剂喷嘴和患者口部的距离,不仅可以减缓喷雾速度,方便吸入,还可以保证抛射剂和辅料的完全蒸发,减小雾粒粒径,提高肺部递送效率。目前市场上有多种不同大小、形状、材质的储雾器^[6],应优先选择气雾剂厂家推荐的储雾器,以保证药物递送的有效性和稳定性。新一代的呼吸驱动型气雾剂装置可以由患者的吸气启动药物的喷射,这也避免吸入和喷射的协同要求。

DPI 药物粉末进入体内的动力来源于患者的自助吸气或由患者吸气而启动装置递送药物 (如机械动力、电力等),故消除了协

表 1 吸入制剂的种类和特点

种类	优点	缺点
MDI	多剂量;使用快捷;携带方便;价格便宜	使用时要求患者的协同作用;需要抛射剂
DPI	无协同作用要求;无需抛射剂;递送剂量更大;更适用于大分子药物	有吸气流速依赖性;单剂量 DPI 使用不便;价格通常较 MDI 贵
雾化吸入剂	患者使用时操作要求低;吸入药量高	需要动力,携带不方便;雾化器较贵

表 2 用于治疗哮喘和 COPD 的 HFA 定量吸入气雾剂 (MDI)

有效成分	类别	商品名	厂家	适应证
硫酸沙丁胺醇	SABA	Ventolin Proair Proventil 利欣平	葛兰素史克 Teva 默克 山东京卫	用于缓解哮喘或慢性阻塞性肺部疾病 (可逆性气道阻塞疾病) 患者支气管痉挛, 及急性预防运动诱发的哮喘或其他过敏原诱发的支气管痉挛
酒石酸左旋沙丁胺醇	SABA	Xopenex	Sunovion	用于 4 岁以上儿童及成人的哮喘治疗, 不适用于急性支气管痉挛
异丙托溴铵	SAMA	Atrovent	勃林格殷格翰	用于成人 COPD 的维持性治疗
倍氯米松	ICS	Qvar	Teva	用于 5 岁以上儿童及成人的哮喘的预防性及维持治疗, 不适用于急性支气管痉挛
布地奈德	ICS	Pulmicort Budair	阿斯利康 Chiesi	用于 6 岁以上儿童及成人哮喘的治疗及维持
氟替卡松	ICS	辅舒酮	葛兰素史克	用于 4 岁以上儿童及成人的哮喘的预防性及维持性治疗以及需要口服激素治疗的患者
环索奈德	ICS	Alvesco 仙定 威菲宁	Nycomed 浙江仙琚 安徽威尔曼	用于 12 岁以上儿童及成人的哮喘治疗, 不适用于急性支气管痉挛
氟尼缩松	ICS	Aerospan	Acton	用于 6 岁以上儿童及成人的哮喘治疗, 不适用于急性支气管痉挛
倍氯米松 + 福莫特罗	LABA+ICS	Foster	Chiesi	用于 18 岁以上成人哮喘的常规治疗
氟替卡松 + 沙美特罗	LABA+ICS	Seretide	葛兰素史克	用于 12 岁以上儿童及成人的哮喘的预防性及维持治疗
氟替卡松 + 福莫特罗	LABA+ICS	flutiform	Napp	用于 12 岁以上儿童及成人的哮喘的预防性及维持治疗
布地奈德 + 福莫特罗	LABA+ICS	Symbicort	阿斯利康	用于 12 岁以上儿童及成人的哮喘的及 COPD 的治疗, 不适用于急性支气管痉挛
莫米松 + 福莫特罗	LABA+ICS	Dulera	默克	用于 12 岁以上儿童及成人的哮喘治疗, 不适用于急性支气管痉挛

表 3 用于治疗哮喘和 COPD 的干粉吸入剂 (DPI)

有效成分	类别	商品名	厂家	适应证
硫酸沙丁胺醇	SABA		上海信宜	治疗及预防支气管哮喘, 治疗伴有可逆性支气管阻塞; 可用于慢性哮喘和慢性支气管炎的维持治疗, 缓解急性支气管痉挛和预防运动诱发的哮喘
印达特罗	LABA	Arcapta Neohaler	诺华	用于成人 COPD 的治疗, 不适用为急性支气管痉挛的解除及为哮喘的治疗
噻托溴铵	LAMA	思力华 天晴速乐 仙琚	勃林格殷格翰 正大天晴 浙江仙琚	适应用于慢性阻塞性肺 COPD 的维持治疗, 包括慢性支气管炎和肺气肿, 伴随性呼吸困难的维持治疗及急性发作的预防
莫米松	ICS	AsmanexTwisthaler	Schering	用于 4 岁以上儿童及成人的哮喘治疗, 不适用于急性支气管痉挛
倍氯米松	ICS	贝可乐	上海信宜	适用于支气管哮喘病人特别是支气管扩张剂或其他平喘药
氟替卡松	ICS	Flovent Diskus	葛兰素史克	用于 4 岁以上儿童及成人的哮喘的预防性及维持性治疗以及需要口服激素治疗的患者
布地奈德	ICS	普米克都保 Easyhaler	阿斯利康 Orion	本品适用于需使用糖皮质激素维持治疗以控制基础炎症的支气管哮喘患者 本品也适用于慢性阻塞性肺病患者 (COPD) 规律地使用本品可减缓 COPD 患者 FEV 的加速下降
布地奈德 + 福莫特罗	LABA+ICS	Symbicort	阿斯利康	用于 12 岁以上儿童及成人的哮喘的及 COPD 的治疗, 不适用于急性支气管痉挛
氟替卡松 + 沙美特罗	LABA+ICS	舒利迭	葛兰素史克	成人和儿童哮喘及 COPD
氟替卡松 + 维兰特罗	LABA+ICS	Breo Ellipta	葛兰素史克	COPD 患者的长期维持治疗, 包括慢性支气管炎和 (或) 肺气肿, 不用于儿童
茚地那韦 + 维兰特罗	LAMA+LABA	Anoro Ellipta	葛兰素史克	用于成人 COPD 的治疗, 不适用为急性支气管痉挛的解除及为哮喘的治疗

表 4 用于治疗哮喘和 COPD 的雾化吸入剂

有效成分	类别	商品名	厂家	适应证
硫酸沙丁胺醇	SABA	Duoneb	Dey	用于 6 ~ 12 岁儿童的哮喘治疗
倍氯米松	ICS	Clenil	Chiesi	适用于治疗哮喘及其他炎症和过敏症状
布地奈德	ICS	普米克令舒	阿斯利康	治疗支气管哮喘, 可替代或减少口服类固醇治疗
阿福特罗	LABA	Brovana	Sunovion	用于成人 COPD 的治疗, 不适用为急性支气管痉挛的解除及为哮喘的治疗
福莫特罗	LABA	Perforomist	Mylan Spect	用于成人 COPD 的治疗, 不适用为急性支气管痉挛的解除及为哮喘的治疗

同困难。此特点使得干粉吸入剂受到欢迎和普及。DPI 的吸入剂量、效能及临床有效性除与药物本身及处方有关外, 还和给药装置密切相关^[7]。不同品种、不同公司的 DPI 产品装置设计、递药原理和使用方法完全不同, 每一个产品相当于一个新“剂型”, 可能造成患者的使用困惑。

雾化吸入剂类型较多, 目前国内临床大多采用喷射雾化器, 此外还有超声雾化器和振动筛雾化器等, 用于治疗多种呼吸道疾病, 特别是哮喘或 COPD 的儿童和老年患者, 以及不适用其他吸入制剂者。与 MDI 和 DPI 不同, 雾化吸入剂受处方因素的影响较小, 而受雾化器的雾化效率的影响较大。

2 吸入制剂的临床应用

吸入给药主要应用于肺部的局部作用药物, 如用于哮喘和慢性阻塞性肺病治疗的短效 β_2 受体激动剂 (SABA) 和长效 β_2 受体激动剂 (LABA)、短效抗胆碱支气管扩张剂 (SAMA) 和长效抗胆碱支气管扩张剂 (LAMA)、肾上腺糖皮质激素以及上述药物的复方制剂等。其他局部作用的吸入制剂包括抗生素、抗病毒药、抗肺癌药物等。吸入制剂也正在使用于全身治疗作用的药物, 如镇痛药、胰岛素、疫苗等。笔者将集中讨论用于哮喘和慢性阻塞性肺病治疗的吸入制剂。表 2 ~ 4 分别总结了目前国内外常见的 MDI、DPI 和雾化吸入剂产品。

2.1 β_2 受体激动剂

β_2 受体激动剂扩张支气管作用的具体机

制可能是通过与细胞膜上的受体结合, 增加胞内环磷酸腺苷 (cAMP) 水平, 通过胞内钙浓度下降、肌球蛋白轻链激酶失活、钾通道开放 3 个途径使平滑肌松弛。 β_2 受体激动剂按维持时间可分为短效 β_2 受体激动剂 (SABA, 作用维持 4 ~ 6h) 和长效 β_2 受体激动剂 (LABA, 作用维持 12h)。药物的亲脂性决定了其维持时间, 药物的水溶性决定了其起效速度。具有较长侧链的 β_2 受体激动剂, 有较强的脂溶性和对 β_2 受体较高的选择性, 维持时间也更长^[8]。

SABA 主要应用哮喘急性发作期的缓解, 代表药物有沙丁胺醇 (albuterol) 和特布他林 (terbutaline)。沙丁胺醇吸入后具有明显的支气管扩张作用。沙丁胺醇扩张支气管的作用强度为异丙基肾上腺素的 10 ~ 20 倍, 而对心血管的毒副作用仅为异丙基肾上腺素的 1/10, 作用持续时间为异丙基肾上腺素的 3 ~ 4 倍。此外雾化吸入异丙托溴铵溶液和沙丁胺醇溶液联合应用比分别单独应用对哮喘和 COPD 患者改善肺功能和动脉血气上更为有效^[9]。

LABA 尤适用于夜间哮喘和运动诱发哮喘的预防和治疗, 对稳定期 COPD 的疗效亦已得到大量研究证实^[10], 代表品种有沙美特罗 (salmeterol) 和福莫特罗 (formoterol)。沙美特罗是沙丁胺醇的衍生物, 于 1990 年在英国首次推出, 是第一个具有明显抗炎活性的长效支气管扩张药。除具有明显的支气管扩张作用外, 还具有明显的抗炎作用和降低血管通透性作用。该药对 β 受体具有较高的选择性, 其对 β 受体的作用强度为 α 受体的 5 万倍, 故心血管毒副作用极少。动物实验证明, 沙美特

罗具有一定的气道抗炎作用,其抗炎作用强度是沙丁胺醇的 10 ~ 20 倍。福莫特罗吸入可产生剂量依赖性的第一秒用力呼气容积 (FEV₁)、用力肺活量 (FVC) 和呼气峰流速 (PEF) 增加,气道扩张作用可维持 12h 以上。其另一显著特点是具有较强的抗炎活性,抑制气道血管通透性增高和抗原引起的炎性细胞在气道的浸润。吸入给药 5min 即起效,约 2h 后达最大效应。福莫特罗与沙美特罗相比起效时间快,沙美特罗是缓效类,福莫特罗其吸入剂型属于短效类。一日 1 次给药的超长效 β_2 受体激动剂茚达特罗 (indacaterol) 的支气管扩张作用可维持 24h,患者 FEV₁ 改善效果明显优于沙美特罗^[11],其干粉制剂已于 2011 年 7 月获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于 COPD 的长期维持治疗。另一超长效 β_2 受体激动剂欧达特罗 (olodaterol),经雾化吸入后,10min 即可达血药浓度峰值,给药 24h 内的 FEV₁, FVC 值显著高于安慰剂组,有望成为一日 1 次治疗 COPD 的药物^[12]。但是单独使用长效 β_2 受体激动剂时具有不安全性,故美国 FDA 对长效 β_2 受体激动剂的单方制剂产品要求“黑盒子”警告。

2.2 抗胆碱药

作为支气管扩张药,抗胆碱药物在治疗阻塞性气道疾病 (包括哮喘和 COPD) 方面有重要地位。抗胆碱药物是除 β 受体激动药和茶碱类药物以外的另一种支气管扩张药,很早就被发现具有治疗哮喘的作用。但目前仅作为哮喘的二线用药。随着更为有效的长效抗胆碱药物问世,其治疗哮喘的地位又得到了重视。

SAMA 包括异丙托溴铵 (ipratropium bromide) 和氧托溴铵 (oxitropium bromide)。两者均为非选择性 M 受体拮抗剂,吸入后可迅速阻断 M 受体引起剂量相关性支气管扩张。异丙托溴铵和氧托溴铵的起效均较 β 受体激动剂 (如沙丁胺醇) 略慢,15 ~ 30 min 起效,支气管扩张效果达峰时间 60 ~ 90 min。异丙托溴铵的药效持续时间为 4 ~ 6 h,氧托溴铵为 5 ~ 8 h。

异丙托溴铵能明显改善 COPD 患者的肺功能、运动耐量、呼吸困难和睡眠。异丙托溴铵与沙丁胺醇联合应用具有叠加、互补作用,与单独应用沙丁胺醇相比,前者能显著提高肺功能,缩短住院时间,且毒副作用无明显增加,目前推荐两者联合应用治疗重症哮喘。

LAMA 代表药物为噻托溴铵 (tiotropium),本品不容易被胃肠道吸收,全身毒副作用小。噻托溴铵与异丙托溴铵同 M₁、M₂ 和 M₃ 受体的亲和力大致相等,但是,噻托溴铵从 M₁、M₃ 胆碱能受体复合物上解离的速度要比从 M₂ 胆碱能受体复合物上解离的速度慢。因此,噻托溴铵能减少因 M₂ 胆碱能受体阻断而导致的支气管收缩、唾液分泌和瞳孔散大等不良反应,从而大大提高支气管扩张的效能并延长作用时间。噻托溴铵不仅可以舒张气道平滑肌,而且具有抗炎、抑制气道重塑等作用。适用于哮喘等气道痉挛及气道高反应性患者的长期使用。阿地溴铵 (aclidinium bromide) 作为一种新型长效吸入型抗胆碱药物,一日 200 μ g,可显著增加中重度 COPD 患者运动耐量,改善运动损伤和肺部过度充气,安全性与耐受性良好^[13]。

2.3 吸入性糖皮质激素 (ICS)

ICS 在临床上应用始于 20 世纪 70 年代,由于呼吸道局部治疗的高效性和全身不良反应较轻,能够避免或减轻糖皮质激素全身用药引起的各种不良反应,适合于对支气管哮喘长期用药治疗。自 20 世纪 80 年代中期以来,已成为哮喘长期控制性治疗的首选药物,对于病情较重,或单用 ICS 不能控制的患者,则推荐 ICS 联合其他药物治疗。目前使用的 ICS 主要有布地奈德 (budesonide)、丙酸倍氯米松 (beclomethasone dipropionate)、丙酸氟替卡松 (fluticasone propionate)、环索奈德 (ciclesonide) 和糠酸莫米松 (mometasone furoate)。已上市的吸入型 ICS 中,丙酸氟替卡松和布地奈德口服生物利用度低,全身性毒副作用小。环索奈德本身无活性,经肺部酯酶代谢转化为活性代谢物,其全身不良反应较小。一项由 24000 例中重度哮喘患者参与的前瞻性

多中心研究表明,吸入环索奈德一日 160 μ g 治疗哮喘安全有效。环索奈德适合作为哮喘治疗的一线药物^[14]。

2.4 吸入复方制剂

2.4.1 LABA + ICS LABA 与 ICS 联合使用具有协同抗炎和平喘功效。ICS 可增加细胞表面 β 受体的表达;同时还能促进 β_2 受体与 G 蛋白偶联;另一方面,LABA 可促进糖皮质激素受体 (GR) 向细胞核转移,协助 ICS 抗炎,减少糖皮质激素用量^[15]。沙美特罗联用氟替卡松治疗哮喘的疗效观察中,将 60 例支气管哮喘患者随机分为观察组和对照组各 30 例,观察组采用 50 μ g 沙美特罗联用 250 μ g 丙酸氟替卡松的复方制剂吸入,每次 1 吸,每天 2 次,对照组只吸入糖皮质激素治疗。治疗组 10d 内症状明显缓解率 96.7%,对照组 76.7%,观察组患者症状改善情况显著优于对照组 ($P < 0.01$),肺功能改善情况也明显优于对照组 ($P < 0.05$)^[16]。Theravance 公司与葛兰素史克公司合作研发的新药糠酸氟替卡松和三氟甲磺酸维兰特罗复方干粉吸入剂 (Relovair) 仅需一日 1 次给药,其中三氟甲磺酸维兰特罗是一种高亲和力的 β_2 受体激动剂,起效快,支气管扩张作用可持续 24h 且可避免全身性 β_2 受体激动反应;而糠酸氟替卡松是一种受体高亲和力并具有强效活性的新型糖皮质激素,药效持续 24h,与丙酸氟替卡松相比其使用剂量减半,但抗炎作用相当,故激素相关不良反应更少,FDA 于 2013 年 5 月批准此药用于治疗 COPD。此类畅销产品有舒利迭 (沙美特罗 - 氟替卡松干粉吸入剂)、信必可 (布地奈德 - 福莫特罗干粉吸入剂)、Foster (倍氯米松 - 福莫特罗吸入气雾剂)、Dulera (福莫特罗 - 糠酸糠米松吸入气雾剂) 等。

2.4.2 LAMA + LABA β_2 受体激动剂可抑制乙酰胆碱释放,提高抗胆碱药扩张支气管平滑肌的功效。Anoro Ellipta 是葛兰素史克公司开发的 LAMA+LABA 复方制剂,活性成分为茈地溴铵 (umeclidinium) 和维兰特罗 (vilanterol),

用于治疗慢性阻塞性肺病,但不用于急性支气管痉挛、哮喘。茈地溴铵是 LAMA,维兰特罗是一种 LABA,二者都能够舒张支气管平滑肌,是首个由 LABA 与 LAMA 组成的复方制剂,也是 FDA 批准的首个双支气管舒张药物组合。葛兰素史克公司进行了多项临床试验评价该药的有效性和安全性,其中一项关键的临床试验是 Anoro Ellipta、茈地溴铵、维兰特罗、安慰剂对比试验,以 FEV₁ 为主要临床终点,与茈地溴铵、维兰特罗、安慰剂相比,Anoro Ellipta 的 FEV₁ 分别提升 167 mL、52 mL、95 mL,说明 Anoro Ellipta 优于单用茈地溴铵或维兰特罗^[17]。诺华公司研发的茈达特罗 /NVA237 (QVA-149) 每天只需用药 1 次,市场潜力非常可观。该药已完成的 II 期临床研究显示,本品对中重度 COPD 患者安全有效,III 期临床研究也已展开。

3 展望

多年来肺部吸入制剂主要用于哮喘和 COPD 的治疗,近来其应用范围有一定的扩展。首先肺部局部作用的适应证增加,可以用于肺部囊性纤维化和呼吸道肿瘤的治疗,同时也开始用于糖尿病等全身性疾病的治疗。1999 年 FDA 批准了诺华公司研发的妥布霉素吸入粉雾剂 (TOBI Podhaler) 及雾化吸入溶液剂 (TOBI),用于来治疗肺部囊性纤维化,此外还有多种治疗此类疾病的吸入药物处于 3 期临床试验阶段,如拜耳公司的环丙沙星 DPI (ciprofloxacin DPI) 及阿米卡星 DPI (BAY41-6551),美国 Aptalis 公司的左氧氟沙星 DPI (aeroquin™) 等。最近几年通过对雾化疗法的药代学研究和初步的临床试验,发现雾化吸入化疗法与其他呼吸道肿瘤治疗方法相比,有很多优点,有很大的临床应用潜力,目前已经用于人体的有氟脲嘧啶 (5-FU),顺铂 (DDP),白细胞介素 -2 (IL-2),粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF),溶血性链球菌制剂 (OK-432) 等药物^[18]。2006 年 1 月 27 日,美国 FDA 批准了首个吸入型胰岛素 Exubera。它是一种用于治疗 1 型和 2 型糖尿

病成年患者的重组人胰岛素 DPI, 是首个上市的多肽类吸入制剂。同年, 欧洲药物管理局也批准该制剂在欧洲上市。2007 年 10 月 18 日, 辉瑞公司做出 2008 年 1 月 16 日停止生产和销售 Exubera 的决定。一方面是由于商业运作和临床推广等问题, 另一方面, 由于使用的装置轻便性不够, 患者依从性偏低, 临床医生对其安全性等接受度不足等。可见, 目前吸入制剂仍有一定的局限, 比如药物的毒副性作用、长期用药的安全性、开发更为简易使用的给药装置、药物的靶向沉积以及建立合理的体外药物评价标准和吸入给药的等效性验证等都有待于进一步的研究和开发。

【参考文献】

- [1] 李娅杰, 魏农农, 邵颖, 等. 吸入给药的剂型选择及肺部等效性验证 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(5):433-438.
- [2] 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.
- [3] 王勉, 朱家璧, 汤玥. 肺部给药传递系统的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2009, 18(8):694-698.
- [4] 朱元珩, 陈文彬. 呼吸病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003:632-640.
- [5] Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. ERS/ISAM task force report [J]. Eur Respir J, 2011, 37(6):1308-1331.
- [6] 金方、侯曙光译, 呼吸道药物递送的基本理论与实践 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2011: 222-223.
- [7] Clarke MJ, Bynm J, Taniforth N. Physicochemical factors governing the performance of nedocromil sodium as a powder aerosol [J]. J Pharm Sci, 2000, 89(9):1160-1169.
- [8] 郑昕, Louise R, 陈昱, 等. 含福莫特罗的 MDI 的研究进展 [J]. 国际医药商情, 2012, 12:28-30.
- [9] 武红莉, 叶青. 联合雾化吸入溴化异丙托品和沙丁胺醇对哮喘和慢性阻塞性肺病患者的肺功能及动脉血气的影响 [J]. 中国临床保健杂志 [J]. 2009, 12(4):352-354.
- [10] Cazzola M, Spina D, Matera MG. The use of bronchodilators in stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. Pulm Pharmac Ther, 1997, 10(3):129-144.
- [11] Laforce C, Aunlann J, de Teresa Parrefiol, et al. Sustained 24-hour efficacy of once daily indacaterol(300μg) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized, crossover study [J]. Pulm Pharmac Ther, 2011, 24(1):162-168.
- [12] Vall Ncord J, Smeets J, Drenth B, et al. 24-hour bronchodilation following a single dose of the novel beta 2-agonist oiodatrol in COPD [J]. Pulm Pharmac Ther, 2011, 24(6):666-672.
- [13] Maltais F, Celli B, Casaburi, et al. Aclidinium bromide improves exercise endurance and lung hyper inflation in Patients with moderate to severe COPD [J]. Respir Med, 2011, 105(4):580-587.
- [14] Vogelmeier CF, Hering F, Lewin R, et al. Efficacy and safety of ciclesonide in the treatment of 24, 037 asthmatic patients in routine medical care [J]. Respir Med, 2011, 105(2):186-194.
- [15] Mark JC, Chuang TT, Harris CA, et al. Increased expression Of G-protein coupled receptor kinases in cystic fibrosis lung [J]. Eur J Pharmacol, 2002, 436(3):165-172.
- [16] Ruijgrok EJ, Vulto AG, Van Etten EW. Aerosol delivery of amphotericin B desoxycholate(Fungizone) and liposomal amphotericin B (AmBisome): aerosol characteristics and in-vivo amphotericin B deposition in Rats [J]. J Pharmacol, 2000, 52(6):619-627.
- [17] Troy Brown, RN. FDA Approves Umeclidinium and Vilanterol Combo for COPD [N/OL]. 2013-12-18. <http://www.medscape.com/viewarticle/817964>.
- [18] 王磊, 夏伦祝, 王效山. 吸入制剂在肿瘤治疗中的应用 [J]. 安徽医药, 2009, 12(12):1451-1453.

欢迎投稿

《临床药物治疗杂志》是由北京市食品药品监督管理局主管, 北京药学会主办, 《临床药物治疗杂志》社编辑出版, 国内外公开发行的综合性药理学学术期刊 (双月刊)。本刊为中国科技核心期刊 (中国科技论文统计源期刊), 进入中国知网 (CNKI) 光盘版、网络版, 多次获得北京市科协优秀期刊资助。双月刊。国内刊号: CN11-4989/R, 邮发代号 82-110。国外刊号: ISSN 1672-3384, 邮发代号 BM1764。

《临床药物治疗杂志》以只关注、深入关注、持续关注临床药物治疗与治疗药物为办刊宗旨。本刊设有专家评述或综述、论著、案例分析、信息荟萃等栏目。欢迎广大临床医师和药师、护师及相关专业人员踊跃投稿。