

# 美迪西吸入研发服务平台

在中国,呼吸系统疾病作为仅次于心血管与糖尿病的第三大慢性病,主要包括急性呼吸系统疾病和慢性呼吸系统疾病。吸入给药凭借起效快、副作用少,生物利用度高、患者依从性好等优点,得到广泛关注和应用。吸入药物除用于哮喘和慢性阻塞性肺病等呼吸道疾病的治疗,还应用于心血管疾病(冠心病、心绞痛等)、脑血管疾病(中风、脑梗、偏瘫等)、内分泌性疾病(糖尿病等)、镇痛、神经系统疾病等,市场前景日渐广阔。

美迪西具有全球领先的吸入药物开发技术和设备,研发团队经验丰富,可提供吸入药物制剂研发、生产、质量研究、吸入药效、药代、安全性评价等服务。目前,美迪西已成功助力多款吸入药物获批临床,且持续助力更多创新吸入药物研发!

## 吸入制剂介绍&分类

经口吸入制剂 (Orally Inhaled Drug Products, OIDPs), 指以气溶胶或者蒸气形式通过吸入途径将药物递送至呼吸道和/或肺部以发挥局部或全身作用的制剂, 主要用于呼吸系统疾病以及其他疾病的治疗。如哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD) 等。

吸入制剂是复杂制剂中的重要组成部分, 该类制剂具有较多优势: 可以快速吸收, 降低了给药剂量, 减少药物的不良反应, 既可用于局部和也可全身给药。该类药物是我国近年来创新药、改良型新药和仿制药制剂开发研究的热点之一。

按剂型分, 呼吸领域吸入制剂可分为吸入粉雾剂、吸入溶液剂、吸入气雾剂和吸入喷雾剂。



## 吸入粉雾剂 (Dry Powder Inhaler, DPI)

指固体微粉化原料药物单独或与合适载体混合后,采用特制的干粉吸入装置,由患者吸入雾化药物至肺部的制剂,分为胶囊型、泡囊型或贮库型。

## 雾化吸入剂/吸入液体制剂 (Nebulizer)

指通过连续或定量雾化器产生供吸入用气溶胶的溶液、混悬液或乳液的制剂,可细分为雾化吸入溶液、雾化吸入混悬液、雾化吸入浓溶液(用前稀释)及雾化吸入用干粉(用前复溶),该产品需要通过雾化装置才能完成给药,也是目前吸入制剂市场占有率最高的剂型。

## 吸入气雾剂 (Meter Dose Inhaler, MDI)

指药物与合适抛射剂共同装封于具有定量阀门系统和一定压力的耐压容器中,使用时借助抛射剂的压力,将内容物呈雾状物喷出,用于肺部吸入的制剂。

	吸入粉雾剂	吸入气雾剂/吸入喷雾剂	雾化吸入剂
优点	<ul style="list-style-type: none"><li>主动吸入药粉,携带方便</li><li>对环境无污染,对胃肠道无刺激</li><li>载药量高,肺部沉积率高</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>可以随身携带,价格便宜</li><li>起效快</li><li>药物密闭在容器内,可提高稳定性</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>处方、工艺、装置组成简单</li><li>患者可以自然呼吸</li><li>可连续大剂量给药</li></ul>
缺点	<ul style="list-style-type: none"><li>价格高</li><li>吸入装置的内在阻力影响药物的递送</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>生产成本低</li><li>给药时存在手揿与吸气的协调问题</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>装置体积大,携带不方便</li><li>用药时间长</li><li>药物损失量大</li></ul>

三类吸入制剂比较

## 吸入制剂优势

吸入制剂局部给药优势	吸入制剂全身给药优势
临床响应快	非侵入药物递送
避过胃肠道吸收及肝脏首过效应	适用药物广泛,包括小分子到蛋白质大分子
以较小剂量达到全身给药同等疗效	吸收表面积巨大,肺泡膜具有高渗透性
高浓度药物直达病灶,减小全身暴露风险	避过首过效应且对药物破坏及酶降解程度低
	吸收动力学过程可重现,因肺部给药不受类似胃肠道的酶解影响

## 吸入制剂质量研究

通过吸入制剂质量研究,可以评估吸入药物的治疗效果和安全性,指导吸入治疗方案的设计和优化,并为吸入制剂的注册和上市提供科学依据。此外,吸入制剂质量研究还可以促进吸入治疗领域的创新和发展,提高吸入药物的疗效和患者的治疗便利性。

### 安全性

- 有关物质、不溶性微粒、pH值、渗透压
- 微生物、无菌

### 有效性

- 微细粒子剂量、递送速率/递送总量、雾滴粒径分布(混悬型)、递送剂量均一性
- 含量/效价/活性测定

### 一致性

- 微细粒子剂量、递送速率/递送总量、雾滴粒径分布(混悬型)、递送剂量均一性
- 雾化器类型

## 吸入制剂特性研究

研究项目	吸入溶液	吸入干粉	吸入气雾	吸入喷雾	质量标准
微细粒子剂量	+	+	+	+	+
递送速率/递送总量	+	-	-	-	+
雾滴粒径分布	+	-	-	+	+
递送剂量均一性	-	+	+	+	+
总揿(吸)次	-	+	+	+	+
泵递送情况	-	-	-	+	+



DPI-胶囊型给药装置



DPI-囊泡型给药装置



MDI-给药装置

吸入制剂特性研究-DPI/MDI给药装置



新一代药用撞击器-微细粒子剂量



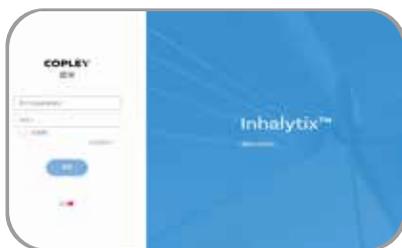
呼吸模拟器-递送速率/递送总量



激光粒度仪-雾滴粒径分布



DUSA管-递送剂量均一性



软件-微细粒子剂量数据分析



口鼻暴露给药面罩

吸入制剂特性研究-设备及软件



射流雾化器



振动筛网雾化器

吸入制剂特性研究-雾化器(雾化溶液剂)

## 美迪西吸入平台优势

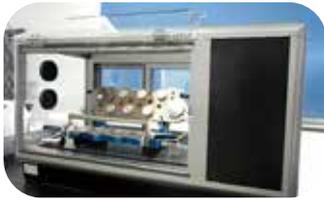
吸入制剂在质量研究时除了常规的理化指标外,还包括一些特殊的检测项目,如空气动力学粒径分布/微细粒子剂量、递送剂量均一性、递送速率和递送总量、雾滴粒径分布等。这些研究需要采用专用的分析设备,美迪西配有相关仪器设备,COPLEY公司的新一代药用撞击器(NGI)、COPLEY公司的BRS2100型呼吸模拟器、德国新帕泰克激光粒度仪等设备,可满足各类吸入制剂的质量研究和体外评估!且配备高端的粒径监测分析系统,以及针对不同样品性质的不同采样方法,能更好的对气溶胶粒径进行实时和定期检测。

## 美迪西优势

多台NGI设备,满足客户周期要求;最新版带审计追踪的Inhalytix软件,满足ICH数据完整性要求;丰富的雾化器筛选工作,可根据处方工艺情况筛选递送效力最高的雾化器;对于口鼻暴露的给药系统,也匹配了专业的成人面罩及儿童面罩装置。

## 美迪西项目经验

结合处方工艺、处方稳定性、特殊给药途径等情况,已累计多种剂型的研究工作经验,包含雾化溶液剂、粉雾剂(胶囊型和囊泡型)及气雾剂等,涵盖小分子、多肽、抗体及siRNA等70多个项目经验,获批生产及临床批件10余件。



新一代药用撞击器



呼吸模拟器



流变仪



透皮扩散试验仪



Waters ACQUITY H-class-QDA



纳米粒度仪



IC (Thermo Aquion RFIC)



SHIMADUZ/GC-2010plus



步入式稳定性试验箱

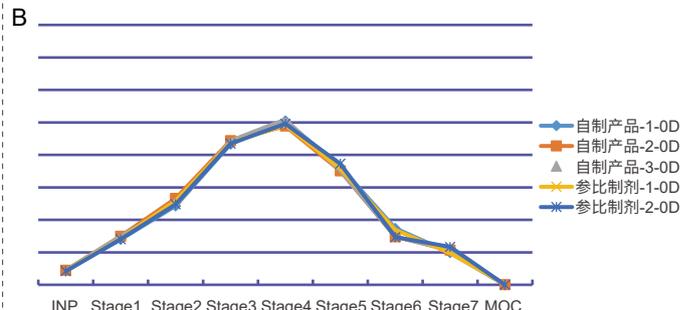
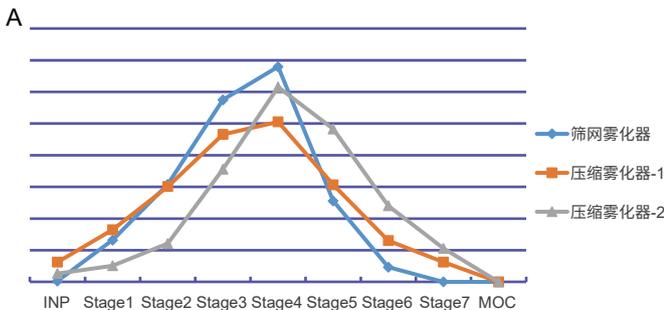
先进的仪器设备

依托先进的仪器设备和经验丰富的研发分析团队,美迪西提供各类吸入制剂仿制药及创新药研发的服务。

## 吸入制剂案例分享

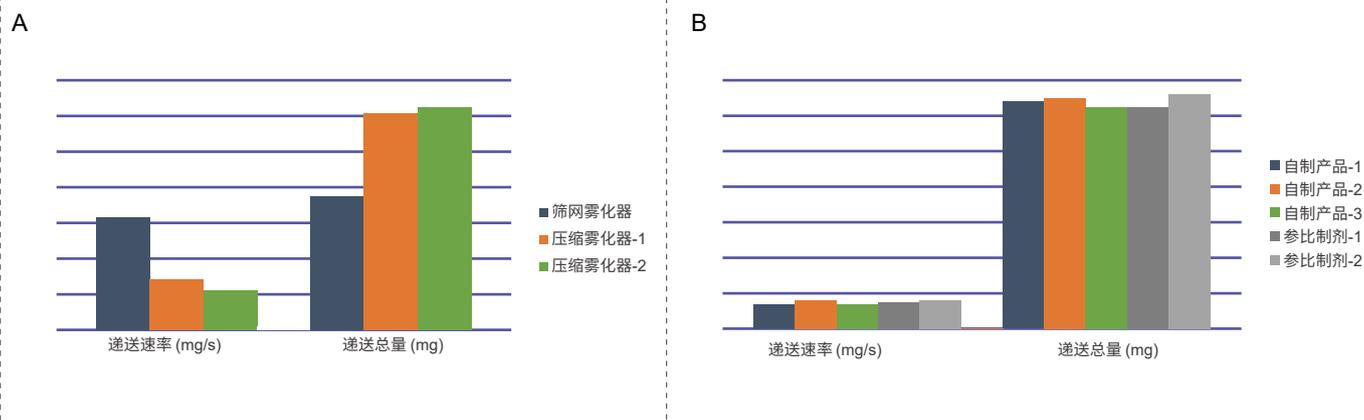
美迪西在吸入制剂领域具备丰富的研发经验,凭借全面的吸入制剂项目研发经验,美迪西已经助力多个创新药CMC特性研究。

### 案例:微细粒子剂量



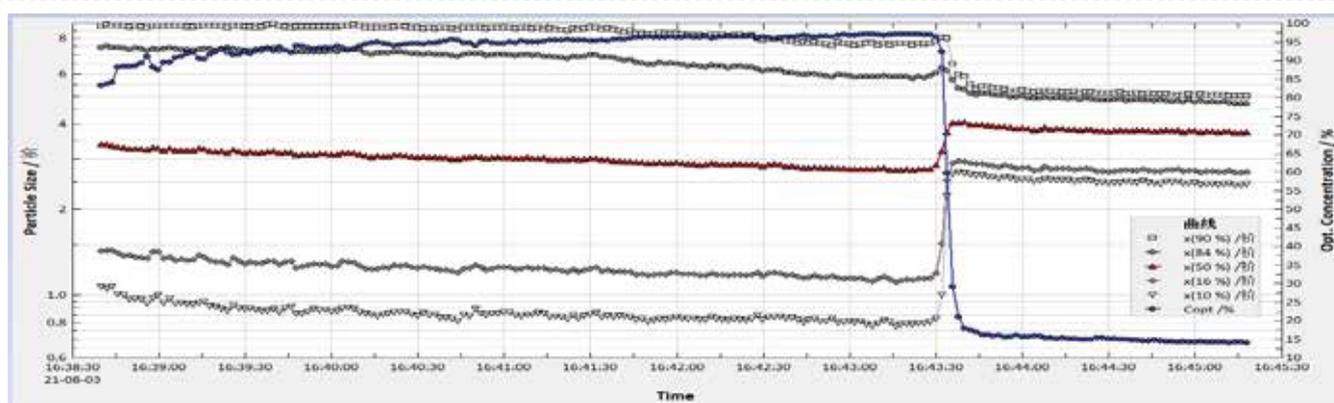
研究表明:A)不同原理、不同型号的雾化器之间,空气动力学粒径分布有较大差异。B)采用相同的雾化器,自制制剂和参比制剂分布基本一致。

## 案例:递送速率/递送总量



**研究表明:**A) 不同原理、不同型号的雾化器之间,递送速率和递送总量有较大差异。B) 采用相同的雾化器,自制制剂和参比制剂递送速率和递送总量基本一致。

## 案例:雾滴粒径分布



样品	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)	0.5~5μm占比 (%)
自制产品-1	1.11	3.36	9.92	65.58
自制产品-2	1.13	3.48	9.83	66.23
参比制剂-1	1.05	3.52	9.78	67.52
参比制剂-2	1.09	3.39	9.98	66.13

美迪西拥有先进的吸入给药实验设备和技术,以及经验丰富的研究人员,致力于为客户提供高质量的吸入制剂临床前动物实验服务,愿通过吸入给药平台助力越来越多的呼吸道疾病药物的开发研究,为病患者带来更多治疗的希望。

## 吸入药物非临床研究

吸入药物非临床研究是在进行临床试验之前对吸入制剂进行全面评估和验证的阶段。可进行包括药物特性评估,雾化性能评估,动物药代动力学及毒性研究,气溶胶稳定性研究,毒理学评估等方面的要点研究。吸入制剂临床前研究的目标是充分了解吸入制剂的性能、安全性和有效性,为后续的临床试验提供科学依据,并确保吸入制剂在临床应用中的质量和疗效。

由于吸入药物的特殊性,其给药过程与口服和静脉给药存在显著差异。对于口服和静脉药物等可提前配制制剂进行给药,给药剂量相对稳定易于控制。吸入药物在气溶胶发生过程中,气溶胶浓度、粒径和粒径分布会有所波动,所以需要剂量和粒径进行充分的测定,在动物的给药过程中定期检测气溶胶浓度从而获得给药剂量。在一个给药周期中,定期检测气溶胶浓度有助于实时监测气溶胶浓度的稳定性,确保给药剂量的准确性和实验结果的可靠性。

同时粒径和粒径分布的检测在吸入给药毒性试验中非常重要,吸入给药对产生气溶胶的粒径要求非常严格,过大或者过小的粒径都不满足要求,通常需要将粒径大小控制在1到4微米之间,保证药物抵达相关的肺部沉积部位。

美迪西可提供完整的吸入药物临床前研究(药效、药代、安全性评价等),并在多年研发吸入制剂中已经积累了很多的经验。在试验前会对粒径大小、气溶胶浓度、气溶胶的产生条件进行初步摸索。实验过程中定期进行气溶胶浓度和粒径检测,对温湿度和氧气/二氧化碳进行持续监测。吸入给药过程中实时监测动物的状态,给药后会对动物进行详细的临床观察,给药结束后进行大体解剖、可对呼吸系统各个组织进行组织病理评价等。

### 美迪西已建立吸入给药的整套技术,包括:

- 鼻腔滴注给药、气管内滴注给药、气管内干粉或液体雾化给药、口鼻暴露给药等;
- 大鼠、小鼠、豚鼠、犬、猴5个种属给药;
- 遵从欧盟OECD指导原则,满足急性吸入毒理试验、28天吸入毒理试验、90天吸入毒理试验,最长给药时间达到4小时,在试验期间采集气溶胶浓度和粒径;
- 并且在粉末制剂和液体制剂口鼻暴露系统有丰富的试验经验。

### 美迪西可提供整套吸入制剂安全性评价,包括:

- 药代试验;
- 组织分布试验;
- 急性毒性试验;
- 28天重复给药毒性试验;
- 90天重复给药毒性试验;
- 刺激性试验;
- 过敏性等试验。

## 吸入药物装置的选择

吸入制剂需药品和吸入装置联合使用，临床上常用的吸入给药装置有4种：压力定量气雾剂、干粉吸入器、软雾吸入装置和雾化器。在临床前研究中使用的吸入装置主要有4种：气溶胶雾化暴露箱、鼻腔给药装置、肺部给药雾化器、口鼻吸入暴露塔。

给药装置	给药特点	化合物量	给药制剂形式	适用动物
鼻腔给药	<ul style="list-style-type: none"><li>• 近似实际临床给药；</li><li>• 操作方便，可精确定量；</li><li>• 直接给药，可镇静麻醉状态下给药；</li><li>• 药物易入脑。</li></ul>	少	溶液 干粉	大鼠 小鼠 犬
气管给药	<ul style="list-style-type: none"><li>• 与实际临床给药有差异；</li><li>• 直接给药；</li><li>• 可精确定量，避免口咽或鼻咽沉积；</li><li>• 给药快速，损耗量少；</li><li>• 动物需轻度镇静或麻醉，适合单次或间隔时间长的给药，多次给药可引起呼吸道局部刺激。</li></ul>	少	溶液 干粉	大鼠 小鼠
口鼻吸入给药 (暴露塔)	<ul style="list-style-type: none"><li>• 与实际临床给药相近；</li><li>• 动物无需镇静麻醉，可多次重复给药，一次可进行多只动物给药；</li><li>• 药物肺部沉积与动物呼吸频率、药物颗粒粒径和气道解剖结构相关。</li></ul>	多	溶液 干粉	大鼠 小鼠 犬 猴

美迪西已成功建立吸入给药平台，包括大小动物口鼻吸入暴露系统、动物鼻喷、气管给药等。在口鼻暴露给药中通常小动物会选择大小鼠或豚鼠。针对大动物，会有比格犬、食蟹猴或恒河猴进行相应的实验。对于生物药或化药的研究，需要进行前期的种属筛选，以确定具体使用哪种动物。美迪西也可以做相关动物筛选的前期实验，来帮助确认试验会选择哪个种属的动物模型。已助力客户完成多个大小动物口鼻吸入暴露系统的IND药代申报研究。为了确保实验的可靠性和有效性，公司研究团队遵循国际标准和伦理要求，严格控制实验条件和变量，确保实验结果的准确性和可重复性。



### 联系我们

电话：400-780-8018（仅限服务咨询）

网址：[www.medicilon.com.cn](http://www.medicilon.com.cn)

邮箱：[marketing@medicilon.com.cn](mailto:marketing@medicilon.com.cn)

川沙总部：上海市浦东新区川大路585号

## 美迪西小动物口鼻吸入暴露系统



## 美迪西犬/猴口鼻吸入暴露系统



## 美迪西其它吸入给药方式

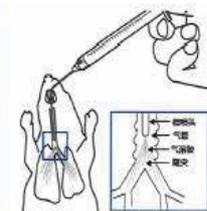
### 气管滴注



### 压缩式雾化吸入



### 微型气管雾化



## 总结

近年来,随着吸入药物市场的扩大,不同剂型的更新发展,以及药物作用机制的不断明确,吸入给药取得了长足的发展。未来吸入药物的发展方向将会围绕智能化方面开展,原辅料的供应、吸入装置的设计和和生产、制剂灌装生产等都将随着药企研发的不断进步而不断更新完善。

吸入药物的未来市场潜力不可估量。美迪西具有全球领先的吸入药物开发技术和设备,研发团队经验丰富。**【美迪西吸入药物研发服务平台】**可提供吸入药物制剂研发、生产、质量研究、吸入药效、药代、安全性评价等服务。目前,美迪西已成功助力多款吸入药物获批临床,助力更多创新吸入药物研发!



### 药效学

- 肺纤维化
- 哮喘



### 药代动力学

- 单次/重复剂量PK试验
- 组织分布
- 吸收、分布和排泄
- 体外代谢



### 毒理学

- 单次/重复剂量毒理试验
- 安全药理试验
- 生殖毒性试验
- 免疫原性试验
- 毒代动力学试验



### CMC

- 化学合成
- 制剂
- 生产和质量体系