

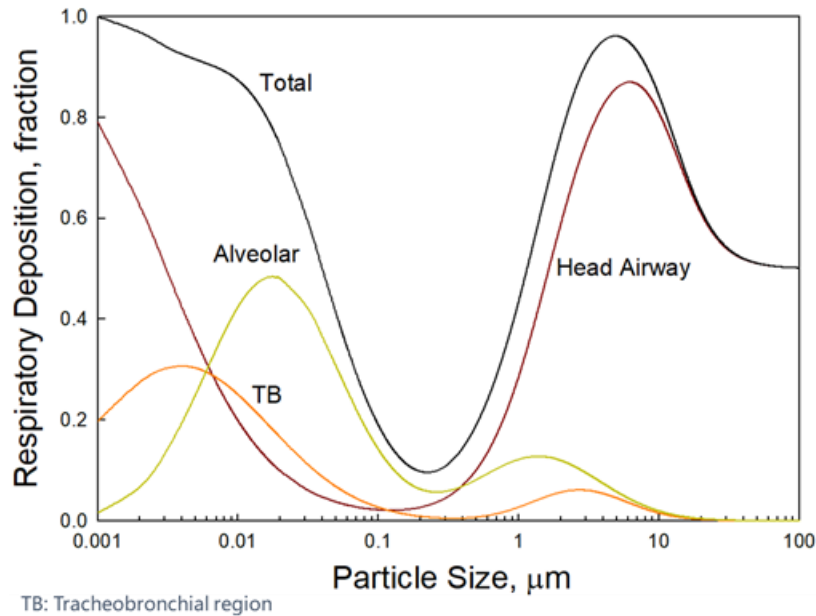


吸入藥物的遞送技術與臨床應用

臺大醫學院藥學系 柯威任 助理教授

吸入藥物是治療肺部疾病（如氣喘、慢性阻塞性肺病和肺炎）的主要方式，除了常見的乙二型刺激劑（ $\beta 2$ agonist）、抗膽鹼藥物（Anticholinergic agonist）和吸入型類固醇（Inhaled corticosteroid, ICS）等傳統吸入用藥，近年來，將治療全身性疾病（如糖尿病、骨質疏鬆症和疼痛治療等）的藥物改以吸入方式給藥也逐漸成為趨勢。這是因為肺泡具有廣大的表面積且密布微血管，且經肺部吸收之藥物不會經過肝臟進行首渡效應（First pass effect）。因此，以吸入方式給藥能提供更快的藥物吸收速度、更短的作用時間和更高的生體可用率等優點。因此，許多以肺部輸送的新型製劑也逐步在開發當中，其中包括抗生素、疫苗、肺動脈高壓治療和糖尿病管理等。

吸入藥物需要將藥物分散成適當尺寸的藥物氣膠（Aerosol）才能順利遞送至肺部。粒徑過大的氣膠（ > 5 微米）容易因為慣性衝擊（Inertial Impaction）與重力沉降（Sedimentation）這兩項機制而沉積於上呼吸道而無法進入深層肺部。次微米級（ $0.1-0.5$ 微米）氣膠則因較不受各項微粒捕捉機制影響而不容易沉積於呼吸道中，進而被呼出。另一方面，奈米級（ < 0.1 微米）氣膠雖然容易因擴散（Diffusion）的機制而沉積於肺部，但由於奈米氣膠的產生機制困難且顆粒所代表的藥物質量極低等因素，因此較不適用於吸入藥物遞送。為了能夠使藥物有效地被遞送至肺部，吸入藥物的氣膠粒徑一般都控制在 $1-5$ 微米之間（如圖一所示）。



圖一、不同氣膠粒徑於人體呼吸道的沉積率曲線

現今的吸入藥物可透過不同的劑型和特定的吸入裝置進行給藥。吸入裝置大致可分為三大類：霧化器（Nebuliser）、定量吸入器（Metered-dose inhaler, MDI）和乾粉吸入器（Dry powder inhaler, DPI）。這些裝置不僅可用於自主呼吸的病患，也可用於治療需要呼吸輔助裝置的患者，例如侵襲性呼吸器、非侵襲性呼吸器和高流量鼻導管。雖然這些吸入裝置看似操作簡單，但由於肉眼無法觀測微米等級的吸入藥物，時常造成病患與臨床工作者無法確認吸入裝置使用的正確性，或者只是達到“有噴就好”的效果，進而使得大多數藥物只沉積在上呼吸道或根本未進入呼吸道當中，導致藥物劑量和藥物副作用不斷增加，進而形成負向循環。為了避免吸入藥物輸送效率低下的窘境，瞭解各種吸入裝置的氣膠產生機制和正確使用方法非常重要。

霧化器的霧化原理與臨床應用

霧化器是一種將藥物溶液霧化成液滴輸送至呼吸道的吸入裝置，根據霧化方式，霧化器大致可以分為噴射型霧化器和振動篩版霧化器兩種。氣動噴射型霧化器仍是用於治療重症病患最常使用的吸入裝置，該霧化氣是透過高速氣流所產生的負壓將藥物溶液吸引至氣流出口處，當溶液接觸到高速氣流的瞬間被打碎形成液滴輸出，因此，若該霧化器不是垂直正擺的使用，藥物溶液將會傾倒在藥杯的一側，進而降低霧化速率與延長霧化時間。振動篩版霧化器則是利用壓電晶體震動微孔篩網將藥物溶液霧化成液滴，相較噴射型霧化器能產生較小且較具相同粒徑的液滴，可提高藥物進入深層呼吸道的效率。

在呼吸器的使用上，一般建議將霧化器擺放在加溼器的進氣端，這樣的設置能夠將吸氣管路作為藥物儲存空間，吸入藥物能在吐氣期間於吸氣管路中逐步累積，並於吸氣期將管路中所累積的藥物一次輸送至病患端。於高流量鼻導管系統使用霧化器亦是近幾年使用的趨勢，為了避免因病患使用吸入藥物而中斷來自高流量鼻導管系統的呼吸輔助，一般認為將吸入藥物經鼻導管輸送至病患端是可以同時達到高藥物輸送效率與顧及病患安全的適當做法。然而，高流量鼻導管的氣流量（40-60 L/min）通常都設定高於病患吸氣流量，此時吸入藥物若經鼻導管輸送，則多數藥物將無法被患者吸入而將溢散在環境當中，因此，近期研究建議在輸送吸入藥物時，建議暫時降低鼻導管的氣流流量，以提高藥物輸送效率，同時顧及病患的氧合需求。

定量吸入器的噴霧原理與臨床應用

定量吸入器是一種加壓吸入器，它的藥罐通常填充含有藥物溶液（或懸浮液）和推進劑的混合溶液。每當按壓吸入器時，混合溶液會經由驅動器（Actuator）被定量釋放出來，而具有高蒸氣壓的推進劑會在接觸大氣的瞬間氣化，氣化所帶來的動能則可將藥物溶液打散並霧化成液滴。儘管定量吸入器使用方便且噴霧原理簡單，但推進劑氣化後的高速動能也使得定量吸入器的藥物氣膠具有高速噴射和短暫噴霧時間的特點，這往往使得兒童或高齡使用者難以抓準時機進行吸入，為了解決口手不協調的問題，一般會配合吸藥輔助器的使用來提高定量吸入器的療效，並減少藥物在口腔和咽喉部的沉積。

由於定量吸入器的驅動器並非密閉裝置，因此無法將整組吸入器轉接至呼吸輔助裝置的管路中，故會將定量吸入器的藥罐搭配吸藥輔助器置於呼吸輔助裝置的管路進行藥物傳輸。在呼吸器的使用上，一般建議將定量吸入器置於呼吸器管路進氣端（Y型管之前），且須同步吸氣期間給藥才能達到最有效的藥物輸送效率。相較之下，定量吸入器在高流量鼻導管的使用不像霧化器這麼頻繁，雖近年有實驗報告指出將定量吸入器置於鼻導管前給藥能達到較高的藥物輸送效率，但目前還仍在體外實驗階段，仍須未來體內試驗的結果支持。

乾粉吸入器的分散原理與臨床應用

相較於前兩種主動噴霧的吸入裝置，乾粉吸入器是一種被動吸入裝置。使用者需要透過吸氣來引動藥粉的傳輸，藥粉粉末是否能夠充分分散取決於使用者吸氣的流量大小。傳統上，人們認為吸氣流量越大，有助於藥粉粉末的分散和傳輸，然而，這種觀點並不完全正確！有部分乾粉吸入器因其吸入器內流道的設計，若施予過高的流量反而會導致擾流的形成，進而使藥粉

損失在吸入器的管道或是沉積在上呼吸道當中，並降低藥粉的有效劑量。故在衛教病患如何使用乾粉吸入器時，臨床工作者應瞭解各別吸入器的特性後再進行衛教，並避免一味地衛教病患”快速地用力吸飽一口氣”。

在常規使用加溫加濕器的呼吸輔助裝置上，過去長期存在一個迷思是”乾粉劑型容易受潮而交結，因此無法使用在呼吸輔助的管路上”，故目前臨床並沒有將乾粉吸入器使用在呼吸器或是高流量鼻導管的相關應用，但相對地這也就限制使用呼吸輔助裝置的病患使用藥物的選擇。其實乾粉受潮和交結的程度主要是與乾粉吸濕性 (Hygroscopicity) 有關，有些厭水性藥物或是晶型顆粒的吸濕性就特別的low，在高濕度的環境下仍可有效分散為吸入性顆粒。目前也已有許多研究著手於如何將乾粉釋放於不同的呼吸輔助裝置做使用，相信不久的將來乾粉吸入器在重症病患的使用將會逐步普及。

總結

吸入藥物治療的歷史可以追溯至公元前 1554 年的埃伯斯紙草卷，當時使用吸入葭蓉煙霧來治療呼吸困難。時過數千年後，吸入裝置、藥物、劑型和使用方式等方面仍舊不斷在進步，並且隨著科技技術的進步，吸入藥物也逐步往精準治療的方向邁進。此外，隨著台灣人口老化，高齡病患可能同時患有多重疾病、藥物使用複雜以及生理功能老化等問題，藥物使用的順從性也大幅降低，未來如果可以使用簡單且非侵入性的吸入藥物作為替代療法，相信這對年長者的疾病控制和緩解有著極大的幫助。