

氨基糖苷类抗生素新型药物递送系统的临床应用与研发进展

邓炜¹ 吴正昊² 母长明² 金方^{1,2,3,*}

(1 广州健康元呼吸药物工程技术有限公司, 广州 510530; 2 上海方予健康医药科技有限公司, 上海 201203; 3 广州医科大学呼吸疾病国家重点实验室, 广州 510120)

摘要: 近年来, 为了避免氨基糖苷类抗生素的全身给药方式存在较强的毒副作用, 氨基糖苷类抗生素的新型药物递送系统正有望成为临床应用的新手段, 其研发已为目前抗生素领域的热门研究课题。本文主要综述了氨基糖苷类抗生素各类新剂型在临床的应用研究, 以期对日益增长的细菌耐药性问题和氨基糖苷类抗生素临床新用途提供解决思路。

关键词: 氨基糖苷类抗生素; 吸入制剂; 脂质体; 临床应用

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A

Clinical application and R&D progress of novel drug delivery systems for aminoglycoside antibiotics

Deng Wei¹, Wu Zheng-hao², Mu Chang-ming² and Jin Fang^{1,2,3}

(1 Guangzhou Joincare Respiratory Medicine Co., Ltd, Guangzhou 510530; 2 Shanghai FrontierHealth Pharmaceutical Technology Co., Ltd, Shanghai 201203; 3 State Key Laboratory of Respiratory Disease, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120)

Abstract In recent years, to avoid the strong toxic side effects of the systemic administration of aminoglycoside antibiotics, the new drug delivery system of aminoglycoside antibiotics is expecting to become a new method of clinical application, and its research and development has becoming a hot research topic in the field of antibiotics. This article reviews the clinical application of various new formulations of aminoglycoside antibiotics in order to solve the growing problems of bacterial resistance and provide solutions for the clinical use of aminoglycoside antibiotics.

Key words Aminoglycoside antibiotics; Inhalation preparations; Liposomes; Clinical application

氨基糖苷类抗生素是全球较早应用于细菌性感染的抗生素。与其他抗生素一样, 氨基糖苷类抗生素也是某种微生物为对抗同一环境中其他微生物而产生的次级代谢产物。氨基糖苷类药物为静止期杀菌性抗菌药物, 属于浓度依赖性杀菌药物, 且具有较长的“抗生素后效应”。该类抗生素通过直接干扰细菌蛋白合成并破坏细菌细胞膜的完整性而发挥广谱抗菌活性, 对革兰阴性菌有较好的抗菌活性, 并对革兰阳性球菌也有一定的选择性活性, 且亦能

有效抑制结核菌的繁殖。

传统的氨基糖苷类抗生素通常采用静脉注射, 由于药物在体内的高暴露量, 这种系统给药方式存在较强的毒副作用。主要表现为耳毒性、肾毒性和神经肌肉阻滞, 其中, 肾毒性与耳毒性与氨基糖苷类抗生素有着密切的联系, 并且发生率高。据报道, 氨基糖苷类抗生素引起肾毒性的概率介于 1.7%~58% 之间^[1], 而引起耳毒性的概率, 如卡那霉素则高达 16%。氨基糖苷类抗生素所造成的耳蜗毛细胞损害不

收稿日期: 2019-09-27

基金项目: 国家重大新药创制科技专项 (No. 2017ZX09201002-002)

作者简介: 邓炜, 男, 生于 1980 年, 硕士, 主治医师, 主要从事药物临床试验, E-mail: 672585724@qq.com

* 通讯作者, 金方, 女, 生于 1965 年, 研究员, 主要从事药物新剂型及其产业化研究, E-mail: jinfang@joincare.com

可逆,一旦发生听力损害,则常为持久性的,其对高频听力的影响尤为严重,最严重者各音频听力均丧失,从而导致永久性耳聋。有药理研究表明,当妥布霉素峰浓度大于 $12\mu\text{g/mL}$ 或谷浓度大于 $2\mu\text{g/mL}$ 时,可出现肾或听神经的毒性反应^[2]。

因此,在氨基糖苷类抗生素的静脉给药方式难以避免在临床治疗中出现显著的毒副作用问题的情况下,氨基糖苷类抗生素的局部给药新剂型成为了目前研究的热点所在,其局部的药物递送可以在保证高治疗效果的同时,降低药物的系统暴露量,从而降低毒性。且由于氨基糖苷类抗生素属于浓度依赖性杀菌药物,该类抗生素局部应用药物浓度高,在提高疗效的同时亦可有效降低细菌耐药率。

1 氨基糖苷类抗生素的临床应用

氨基糖苷类抗生素自 20 世纪 50 年代初上市后很快成为国际抗生素市场的畅销产品,至 20 世纪 80 年代末氨基糖苷类抗生素达全盛时期,这个时期出现的氨基糖苷类抗生素主要有地贝卡星、奈替米星、异帕米星等。

然而,随着此类抗生素在临床上的应用越来越广泛,耐药性问题随之而来。同时由于氨基糖苷类抗生素滥用导致的耐药性及其本身明显的毒副作用,20 世纪 70 年代末,随着喹诺酮类、碳青霉烯类、头孢菌素类等广谱且副作用少的抗生素的广泛使用,全球对氨基糖苷类抗生素的研究日益减少,自 1990 年阿贝卡星获批使用后,近 30 年来,仅在 1997 年和 2018 年分别批准了依替米星和普拉唑米星两种氨基糖苷类抗生素进入医疗市场。在 2010 年,氨基糖苷类抗生素的市场份额在全球仅占 2.7%。

我国亦于 2004 年下发了《抗菌药物临床应用指导原则》,并于 2011 年在全国范围内开展抗菌药物临床应用专项整治活动,基于氨基糖苷类药的治疗浓度范围较窄、不良反应较常见,且有些不可逆的肾毒性和耳毒性症状,因此限制其在临床的应用,此后氨基糖苷类抗生素在我国的临床应用呈广泛减少的趋势。

近几年以来,随着临床细菌的多重耐药及广泛耐药率的不断增加,而氨基糖苷类药物由于限用,其耐药性较其他药物低,故在临床上的应用又重新被重视。

2 氨基糖苷类抗生素新剂型的研究进展和临床应用

2.1 吸入给药

由于肺部给药作用面积大,肺部代谢作用少,

通透性高,且肺部给药后具有局部药物浓度高、无首过效应、药物吸收快以及全身性不良反应发生率低等特点,氨基糖苷类吸入剂成为氨基糖苷类抗生素新剂型的研究热点。目前氨基糖苷类吸入剂在临床上应用剂型的主要包括雾化吸入溶液和吸入粉雾剂,主要用于治疗肺部反复感染,如支气管扩张和囊性纤维化。

支气管扩张症 (bronchiectasis, BE),也称“支扩”,是一种近年来不断被国际社会加强重视的慢性呼吸道疾病。其中,囊性纤维化 (cystic fibrosis, CF) 是一种多发于欧洲地区的隐形遗传支扩症。囊性纤维化主要是由于患者基因缺失,导致 CFTR 蛋白的结构异常,CFTR 对氯离子的转运随之产生异常。患者支气管中黏液增多,微生物在气道中大量定植,最终造成肺部感染和支气管的不可逆扩张。造成肺部感染的微生物主要包括一些细菌、病毒和真菌等等。其中铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, PA) 引起的肺部感染最为常见。

由于主要病变部位在支气管和肺部,随着对支扩发病机制的理解程度的加深,考虑到吸入治疗的肺部给药方式的优点,研究者们将对支扩症治疗的研究的目光转移到了使用吸入抗生素治疗上。因为氨基糖苷类的抗生素妥布霉素对铜绿假单胞菌 (PA) 有较强的抗菌性,对于 PA 感染的病症,吸入妥布霉素成为被研究最多的吸入抗生素类药物,并且在欧美肺部给药临床上得到较广泛的应用。

妥布霉素在施用的同时,氨基糖苷亚抑制浓度会增强 PA 形成生物被膜的能力,可能会导致 PA 对妥布霉素的高耐受性。为了增强抗生素活性,降低细菌耐受性和减少毒副作用,需要优化制剂技术,开发出适宜的吸入剂型。

2.1.1 氨基糖苷类液体雾化吸入制剂的临床应用

液体雾化吸入制剂是通过雾化器 (nebulizer) 将药液分散为悬浮在空气中的气溶胶,再被患者吸入进入呼吸道,最终使药物沉积在肺部的液体吸入剂型^[3]。其优点在于患者的顺应性好,能有效减轻患者用药痛苦,特别适用于有协同困难的儿童或高龄患者,以及需要吸入大剂量药物的患者。

以妥布霉素吸入溶液 (TOBI®) 为受试药物的临床研究中^[4],在美国 69 个囊性纤维化中心,对感染铜绿假单胞菌的囊性纤维变性患者 (TOBI® 组 258 人,安慰剂组 262 人) 进行了两个临床研究,试验设计为多中心、随机、双臂、平行、安慰剂对照试验,治

疗期 24 周, TOBI® 组每日给药 2 次, 300mg/ 次。研究结果均表明, 患者经 TOBI® 雾化吸入治疗后临床疗效显著, 且耐受性良好, 常见的与药物相关的不良反应仅为声音嘶哑与耳鸣, 且所有现象均为暂时性, 随着 TOBI® 的停用而消失, 出现耳鸣的患者亦不会导致听力丧失。

另一项国外临床药动学研究表明^[5], 在针对 9 位囊性纤维化受试者的 TOBI® 雾化吸入给药试验中, 每位受试者单次给予 300mg 剂量雾化吸入(雾化吸入时间大约 15min), 测得药代参数 C_{\max} 为 $(0.685 \pm 0.586) \mu\text{g/mL}$, T_{\max} 为 $1.0(0.5 \sim 3.0)\text{h}$, 血药峰浓度在安全范围内。

国外近期一项长期连续吸入给药临床试验表明^[6], 56 位囊性纤维化受试者采取 TOBI® 雾化吸入治疗, 给药剂量为 300mg/ 次, 2 次/d, 经 28d 连续给药后测得药代参数 C_{\max} 为 $(1.33 \pm 0.76) \mu\text{g/mL}$, T_{\max} 为 $(0.80 \pm 0.28)\text{h}$, C_{\max} (谷浓度; 给药前 15~30min 测得) 为 $0.15 \mu\text{g/mL}$ 。表明 28d 连续给药方式及剂量均在安全范围内。

4 项以非囊性纤维化支气管扩张症为适应证的临床研究均采用 300mg/ 次、每日 2 次的设计, 结果显示妥布霉素吸入给药在降低痰液中铜绿假单胞菌密度、减少支气管扩张症加重/住院次数及提高生活质量等方面均具有显著疗效, 并具有良好的安全性^[7]。

2.1.2 氨基糖苷类吸入粉雾剂的临床应用

吸入粉雾剂是借助特殊的吸入装置, 由患者主动将伴随着载体(或无载体)的微粉化的药物吸入至肺部而作用的吸入剂型。吸入粉雾剂有着较好的患者顺应性, 给药剂量大且稳定, 给药速度快, 并具有携带方便, 给药装置容易清洗消毒能有效避免污染风险等优势^[8]。

妥布霉素干粉吸入剂(TOBI podhaler®)由诺华公司开发, 采用诺华公司喷雾干燥技术平台

PulmoSphere 制备。其为胶囊型干粉吸入剂, 配有该产品专用的手持型吸入装置, 如图 1 所示。

装置由吸入器外罩、吸嘴、胶囊室和末端蓝色按钮组成。使用时将吸口旋开, 把妥布霉素胶囊放置于胶囊室固定, 旋上吸口。按动末端蓝色按钮推动装置内部刺针刺破胶囊, 患者即可从吸嘴吸入妥布霉素干粉。

一项临床研究试验显示, 与安慰剂相比, 妥布霉素干粉吸入剂可明显提高患者 1s 用力呼气容积(FEV_1), 降低痰液中铜绿假单胞菌的密度及呼吸系统疾病相关住院率, 且无明显氨基糖苷类抗生素相关不良事件^[8]。

妥布霉素干粉吸入剂单次给药剂量仅为 112mg, 一日 2 次, 相对于雾化溶液吸入给药(一日 2 次, 每次 300mg)其剂量有较大降低。而 Konstan 等^[9]的一项治疗铜绿假单胞菌感染的囊性纤维化的非劣效性研究表明, 妥布霉素干粉吸入的安全性和有效性与妥布霉素吸入溶液相当。与妥布霉素吸入溶液相比, 干粉吸入治疗的患者痰液中铜绿假单胞菌密度降幅更多。并且在给药半小时后, 在患者痰液中可检测较高的药物浓度。

2.2 脂质体技术

脂质体技术是指将药物包裹在类脂质双分子层中形成的微球型载体的技术。由于脂质体材料与细胞膜成分相近, 因此具有良好的生物相容性和安全性。同时脂质体对机体的刺激性低, 能够提高主药的稳定性, 降低主药毒性, 具有靶向和缓释的作用。

因为抗生素脂质体具有减少抗生素给药剂量, 能够在局部提高抗生素浓度^[10]等特点, 在氨基糖苷类抗生素的新型药物递送系统的研究中, 脂质体技术的开发占有极大的比重, 其中包括吸入脂质体技术, 长循环脂质体技术和多囊脂质体技术等。

2.2.1 氨基糖苷类吸入脂质体的临床应用

氨基糖苷类药物的吸入脂质体是一种高技术的复杂制剂, 其临床应用也并非一帆风顺。2017 年末 Bayer 公司和 Nektar Therapeutics 公司合作研发的阿米卡星吸入脂质体的 III 期临床宣告失败, 即未能达到对革兰阴性菌肺炎患者生存改善的疗效终点。此次失败案例充分说明了抗生素吸入脂质体制剂开发的复杂性和药物开发与病理对应的重要性。

但是, Insmmed 公司研发的阿米卡星脂质体吸入悬浮液 ARIKAYCE®KIT 于 2018 年 9 月 28 日在美国获批上市。该药物可作为抗菌药物用于治疗鸟分枝



图 1 TOBI podhaler 干粉吸入装置
Fig. 1 TOBI podhaler dry powder inhaler

杆菌复合体 (*Mycobacterium avium* complex, MAC) 引起的非结核分枝杆菌 (Nontuberculosis *Mycobacteria*, NTM) 肺部感染。ARIKAYCE® 通过 Lamira™ 雾化系统进行每日 1 次的雾化给药。阿米卡星以脂质体形式、通过吸入的方式直接递送至肺部, 在肺部药物会被非结核分枝杆菌感染的肺巨噬细胞所吸收, 延长了阿米卡星在肺部的释放时间。

在一项研究 ARIKAYCE® 用于 MAC 治疗的临床实验中^[11], 在 336 名受试者中 112 名使用 2007 年 ATS/IDSA 指南上治疗 MAC 的多药方案, 224 名使用多药方案加上 ARIKAYCE® 联合治疗。评价疗效的方式是非结核分枝杆菌的痰培养由阳性转为阴性, 即说明无致病菌生长。结果表明, 多药方案加上 ARIKAYCE® 治疗 (65/224, 29.0%) 在 6 个月内痰培养转阴性 (连续 3 个月痰培养阴性) 的患者比例明显高于单纯多药方案 (10/112, 8.9%)。即 ARIKAYCE® 可以实现对非结核分枝杆菌的有效抑制。

除了能够治疗 MAC 肺病, ARIKAYCE® 还被应用于铜绿假单胞菌引起的囊性纤维化的临床实验中。在一项针对铜绿假单胞菌感染的囊性纤维化患者的 III 期临床实验中^[12], 302 名患者随机接受分配每日一次的阿米卡星吸入脂质体 560mg 或每日两次的妥布霉素吸入溶液 300mg 的连续共 28d 给药治疗。结果证明吸入脂质体阿米卡星的临床疗效不逊色于妥布霉素吸入溶液, 两者均能有效提升患者 FEV₁, 并且安全性和耐受性均较好。阿米卡星脂质体在囊性纤维化治疗中良好作用的两个主要原因是: (1) 具有更好地穿透黏液并进入生物膜接近细菌的能力; (2) 可以从铜绿假单胞菌感染部位释放的药物活性成分^[13]。

2.2.2 氨基糖苷类长循环脂质体的临床应用

国外已有报道使用二硬脂酰磷脂酰甘油 (DSPG) 修饰脂质体表面的阿米卡星长循环脂质体 Mikasome[®]^[14]。DSPG 在脂质体的表面修饰可以形成较厚的立体位阻, 并且提高表面亲水性, 降低了巨噬细胞的亲和力, 阻碍了巨噬细胞的作用, 从而实现氨基糖苷类脂质体的在体内的长效作用。

在一项针对尿路感染患者的临床研究表明, 一次性注射 40mg/kg 的 Mikasome® 能产生高治愈率, 疗效可相比于连续 7d 每日注射 10mg/kg 量的阿米卡星^[15]。

2.2.2 氨基糖苷类多囊脂质体

多囊脂质体 (DepoFoam) 技术是一种生物相容性良好的药物控释的脂质体技术。通过该技术可以制备由多层脂质体组成的具有非同心的多囊泡的药物输

送介质, 药物微粒以水相的形式被包封在脂质体的这些囊泡之中。多囊脂质体可通过制备时不同性质的脂质体的选择, 和被包封的水相部分渗透压的调节, 来达到控制药物释放速率的目的。

多囊脂质体动物注射给药研究显示^[16], 庆大霉素、阿米卡星等抗感染剂被包封于多泡的脂溶性基质颗粒中, 经膜鞘内、皮下、腹膜内或损伤病灶传递药物, 使得这些药物能够在靶向部位持续保持在有效浓度水平的同时, 降低了氨基糖苷类药物的系统毒性。而相关药动力学研究表明, 该技术有效地延长了药物的半衰期, 因而延长了药物在所注入的局部组织或组织间隙中的有效治疗浓度维持时间, 从而大大提高治疗效果和治愈率。

3 结语

综上所述, 氨基糖苷类抗生素经历了 60 多年辉煌的发展历程, 如今虽面临着耐药菌和耳毒性、肾毒性等毒副作用的严峻挑战, 但是它仍具有疗效确切, 且价格低廉等优点。并且随着现代科学技术的发展, 靶向制剂、长效制剂以及纳米载体系统的多样性、多功能性将为抗生素药物的开发提供了许多机会, 也将为开发氨基糖苷类药物带来了新的机遇。现有的氨基糖苷类药物新剂型的临床应用也证明了可以通过新剂型的开发, 能够有效避免其临床应用的毒副作用的弊端, 新剂型开发具有较高的可行性与价值。氨基糖苷类抗生素新制剂的研发与临床应用将焕发勃勃生机。

参考文献

- [1] 李明阳, 李勇, 王昉彤, 等. 氨基糖苷类抗生素肾毒性及生物标志物的研究进展 [J]. 中国抗生素杂志, 2014, 39(2): 85-88.
- [2] 夏东亚, 何力, 王旭东, 等. Bayesian 两点法研究妥布霉素的临床药动力学及给药方案 [J]. 中国医院药学杂志, 1992, (3): 14-15.
- [3] 王兆东, 邓家华, 周建平, 等. 呼吸道药物递送—雾化吸入剂的研究进展 [J]. 世界临床药物, 2011, 32(5): 316-322.
- [4] Ramsey B W, Pepe M S, Quan J M, *et al.* Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic fibrosis inhaled tobramycin study group[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(1): 23-30.
- [5] Poli G, Acerbi D, Pennini R, *et al.* Clinical pharmacology study of Bramitob, a tobramycin solution for nebulization, in comparison with Tobid[J]. *Paediatric Drugs*, 2007, 9(1Supple): 3-9.
- [6] Sands D, Sapiejka E, Gaszczyk G, *et al.* Comparison of two tobramycin nebuliser solutions: Pharmacokinetic, efficacy

- and safety profiles of T100 and TNS[J]. *J Cystic Fibrosis*, 2014, 13(6): 653-660.
- [7] Vendrell M, Muñoz G, de G J. Evidence of inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. *Open Respir Med J*, 2015, 9(1): 30-36.
- [8] Konstan M W, Geller D E, Minić P, *et al.* Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: The EVOLVE trial[J]. *Pediat Pulmonol*, 2011, 46(3): 230-238.
- [9] Konstan M W, Flume P A, Kappler M, *et al.* Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial[J]. *J Cystic Fibrosis*, 2011, 10(1): 54-61.
- [10] 鲁珊珊, 魏晓慧. 抗生素脂质体的研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(8): 979-989.
- [11] ClinicalTrials.gov. Available from: <http://Clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT023440-04>[OL].
- [12] Waters V, Ratjen F. Inhaled liposomal amikacin[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2014, 8(4): 401-409.
- [13] Meers P, Neville M, Malinin V, *et al.* Biofilm penetration, triggered release and *in vivo* activity of inhaled liposomal amikacin in chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infections[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61(4): 859-868.
- [14] Fielding R, Lewis R M L. Altered tissue distribution and elimination of amikacin encapsulated in unilamellar, lowclearance liposomes(mikasome)[J]. *Pharm Res*, 1998, 15(11): 1775-1781.
- [15] Schiffelers R M, Storm G, Bakkerwoudenberg I A J M. Liposome-encapsulated aminoglycosides in pre-clinical and clinical studies[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 48(3): 333-344.
- [16] Mantripragada S. A lipid based depot (DepoFoam((R)) technology) for sustained release drug delivery[J]. *Prog Lipid Res*, 2002, 41(5): 392-406.