基于逆相蒸发法的阿米卡星脂质体处方工艺优化及理化性质研究

陈中会[1]，陈斌[2*]（1.昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室，云南 昆明 650000；2.珠海市丽珠微球科技有限公司，广东 珠海 519000）

摘要：目的 针对阿米卡星静脉给药在肺组织渗透性差、毒副作用大等局限，本研究采用逆相蒸发法制备并优化阿米卡星脂质体处方工艺，系统评价其理化特性，以期为肺部靶向递送提供实验依据。**方法** 以二棕榈酰磷脂酰胆碱（DPPC）和胆固醇为脂质材料，通过逆相蒸发法制备阿米卡星脂质体，结合超滤离心-HPLC测定包封率。以包封率为评价指标，在单因素考察的基础上，采用Box-Behnken响应面法优选处方工艺参数，并对其包封率、形态、粒径和多分散系数（PDI）、Zeta电位及体外释放行为进行研究。**结果** 最佳处方工艺参数为：磷胆比4，磷脂浓度53.79 mg·mL^{-1}，脂药比3.78，有机溶剂（三氯甲烷）用量24.4 mL，超声次数40次，旋蒸压力600 mbar。所得脂质体平均包封率为（50.40±0.89）%，平均粒径为（218.37±2.47）nm，PDI为（0.24±0.01），Zeta电位为（-0.684±0.21）mV，体外释放具有明显的缓释效果，48 h累积释放百分率为52.99%，符合Higuchi模型。**结论** 优化后的阿米卡星脂质体制备工艺稳定性与重现性良好，产物粒径均一、形态稳定且具有缓释性，有实现肺部靶向递送、提升局部药效及降低毒副作用的潜在优势，为后续药效学与安全性方面研究奠定基础。

关键词：阿米卡星；脂质体；逆相蒸发法；Box-Behnken响应面法

中图分类号：R943　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）04-0263-07

Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.04.003

Study on Formulation Process Optimization and Physicochemical Properties of Amikacin Liposomes Based on Reverse-phase Evaporation Method

CHEN Zhonghui[1], CHEN Bin[2*]（1. *School of Pharmaceutical Sciences and Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan* 650000, *China*; 2. *Zhuhai Livzon Weiqiu Technology Co., Ltd., Zhuhai, Guangdong* 519000, *China*）

ABSTRACT: OBJECTIVE In view of the limitations of amikacin intravenous administration, including poor permeability in lung tissue and significant toxic and side effects, this study adopted the reverse-phase evaporation method to prepare and optimize the formulation and process of amikacin liposomes, and systematically evaluated their physical and chemical properties, in order to provide experimental basis for lung targeted delivery. **METHODS** Amikacin liposomes were prepared by the reverse-phase evaporation method using dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) and cholesterol as lipid materials. The encapsulation efficiency was determined by ultrafiltration centrifugation-HPLC. Based on the single factor investigation, the formulation and process parameters were optimized by the Box-Behnken response surface method with encapsulation efficiency as the evaluation index, and their encapsulation efficiency, morphology, particle size, polydispersity index (PDI), Zeta potential and in vitro release behavior were studied. **RESULTS** The optimum prescription process parameters were as follows: the phospholipid-to-cholesterol ratio was 4, the phospholipid concentration was 53.79 mg·mL^{-1}, the ratio of lipid to drug was 3.78, the amount of organic solvent (chloroform) was 24.4 mL, the ultrasonic frequency was 40 times, and the rotary evaporation pressure was 600 mbar. The average encapsulation efficiency of the liposomes was (50.40±0.89)%, the average particle size was (218.37±2.47) nm, the PDI was (0.24±0.01), and the Zeta potential was (−0.684±0.21) mV. The *in vitro* release showed an obvious sustained release effect, with a cumulative release rate of 52.99% at 48 h, which was consistent with the Higuchi model. **CONCLUSION** The optimized preparation process of amikacin liposomes has good stability and reproducibility. The product has uniform particle size, stable morphology and sustained-release property. It has the potential advantages of achieving pulmonary targeted delivery, improving local efficacy and reducing toxic and side effects, thus laying a foundation for subsequent pharmacodynamics and safety studies.

KEYWORDS: amikacin; liposomes; reverse-phase evaporation method; Box-Behnken response surface method

基金项目：“重大新药创制”国家科技重大专项基金资助项目（2017ZX09201004）；广东省“珠江人才计划”引进第六批创新创业团队资助项目（2016ZT06Y229）

作者简介：陈中会，在读硕士研究生，研究方向：长效缓控释制剂研究和改良型新药研发　*通信作者：陈斌，博士，高级工程师，硕士生导师，研究方向：长效缓控释制剂研究和改良型新药研发，E-mail：chenbin01@livzon.cn

阿米卡星（Amikacin，分子结构式如图1）为半合成氨基糖苷类抗生素，属于生物药剂学分类系统（BCS）中高溶解度、低渗透性的III类药物，临床常用于铜绿假单胞菌引起的囊性纤维化相关感染（易形成细菌生物膜）及主要寄生于肺巨噬细胞的感染性疾病（如结核分枝杆菌和部分非结核分枝杆菌MAC）[1,2]。然而，阿米卡星静脉给药在肺组织中渗透性差，难以穿透肺粘液和细菌生物膜进入肺部巨噬细胞并在病灶部位维持有效浓度，影响临床疗效[3,4]。此外，阿米卡星属于浓度依赖性药物，为保持抗菌活性需高剂量或频繁给药，易引发耳毒性、肾毒性等严重不良反应[3,5]。

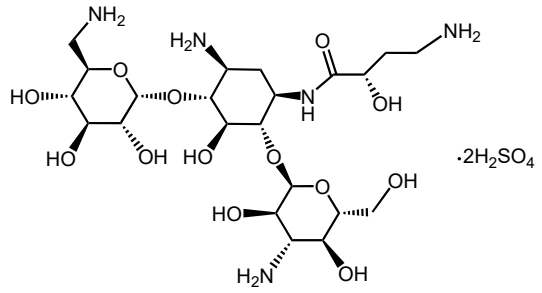


图1　硫酸阿米卡星结构式

在此背景下，脂质体作为成熟的药物递送系统，将阿米卡星制成脂质体制剂用于肺部递送有以下优点：（1）脂质体组成成分与肺部内源性磷脂相似，具备良好的生物相容性，磷脂的双亲性结构有利于包载和递送亲水性药物[6,7]。（2）脂质体具有类细胞结构，进入机体后倾向于被单核-巨噬细胞系统识别并摄取，有助于被动靶向到巨噬细胞丰富的肺组织，从而减少全身药物暴露并提高局部药物浓度[8,9]。这一特性对于治疗主要寄生于肺部巨噬细胞的病原体所致疾病提供靶向递送优势，脂质体可通过巨噬细胞的吞噬、融合等途径实现药物在胞内的释放[10-12]；（3）游离阿米卡星直接使用其在肾皮质及内耳的淋巴液中浓度很高，容易造成肾毒性和耳毒性。而阿米卡星脂质体不能通过肾小球超滤膜，不能到达肾小管、集合管等部位，药物不会在此部位蓄积，所以能有效减少毒副作用[13]。（4）脂质体的双分子层结构可实现药物的持续释放，延长血药半衰期，减少给药频率[9]。

本研究结合阿米卡星的理化性质及临床用药需求，构建阿米卡星脂质体并优化其处方工艺，系统表征其理化性质及释放行为，为阿米卡星的肺部递送提供新思路，也为基于脂质体的肺部药物递送系统开发提供理论与技术依据。

1　仪器与材料

1.1　仪器

UltiMate™ 3000高效液相色谱仪（赛默飞世尔科技有限公司）；Sonics VCX750细胞破碎仪（宁波洛尚智能科技有限公司）；RV 10 digital V旋转蒸发仪（艾卡仪器设备有限公司）；HanExtruder-1 mL手动挤出器（苏州微流纳米生物技术有限公司）；Zetasizer Nano ZS纳米粒度电位仪（英国马尔文仪器有限公司）；JEM-1400 Plus 120 kV低电压透射电镜（日本电子株式会社JEOL）；Heraeus Multifuge X3R离心机（赛默飞世尔科技有限公司）；Sorvall Legend Micro 21高速离心机（赛默飞世尔科技有限公司）；FiveEasy Plus FE28台式pH计（梅特勒托利多科技有限公司）；KS 3000 IC恒温摇床振荡器（艾卡仪器设备有限公司）。

1.2　药品与试剂

硫酸阿米卡星（湖北威德利化学试剂有限公司，批号：HBWS24060-4）；二棕榈酰磷脂酰胆碱（Lipoid GMBH，批号：556300-2190186-01/015）；胆固醇（上海艾伟拓医药科技有限公司，批号：C40311）；庚烷磺酸钠（国药集团化学试剂有限公司，色谱级）；无水硫酸钠（上海阿拉丁生化科技股份有限公司）；乙腈为色谱纯；水为超纯水；其余试剂均为分析纯。

2　方法与结果

2.1　脂质体中阿米卡星的含量测定

2.1.1　色谱条件　色谱柱：Ultimate® XB-C_{18}（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相：取庚烷磺酸钠1.8 g和无水硫酸钠20.0 g，加pH 3.0的0.2 mol·L^{-1}磷酸盐缓冲液50 mL和水875 mL溶解加乙腈75 mL混匀；流速：1.3 mL·min^{-1}，柱温：40 ℃，检测波长：200 nm，进样量：10 μL。

2.1.2　溶液配置与处理　对照品储备溶液：精密称取硫酸阿米卡星于容量瓶中，加超纯水稀释定容，摇匀，配置成1 mg·mL^{-1}的硫酸阿米卡星对照品储备溶液。取对照品储备溶液，可稀释成其它浓度的对照品溶液。

脂质体样品进样处理：取1 mL空白/供试品脂质体稀释液于5 mL容量瓶中，加1 mL 10% TritonX-100超声破乳3 min，加超纯水定容，摇匀。

2.1.3　方法学考察　精密移取对照品储备溶液，配制50、100、200、300、400、500、1 000 μg·mL^{-1}系列浓度的溶液，按照色谱条件进样测定，以峰面积为纵

坐标(y)质量浓度为横坐标(x)进行线性回归,得回归方程 y=0.032 3x+0.051 1,R^2= 0.999 9(n=7),表明阿米卡星在50~1 000 μg·mL^{-1}浓度范围内线性关系良好。

取对照品溶液,按照色谱条件连续重复进样6次,记录峰面积,计算*RSD*值为0.05%,表明该分析方法进样精密度良好;平行制备6份供试品溶液分别进样测定,记录峰面积,计算*RSD*值为0.47%,表明方法重复性好。

精密移取等量空白脂质体破乳,加入对照品储备液配置成低(150 μg·mL^{-1})、中(300 μg·mL^{-1})、高(600 μg·mL^{-1})3个不同质量浓度的阿米卡星与空白脂质体混合液,按色谱条件进样检测,记录峰面积。结果表明低、中、高浓度的平均加样回收率分别为(97.23±0.75)%、(96.47±0.41)%和(96.97±0.14)%,n=3,*RSD*值均小于2%,说明脂质材料和破乳剂对阿米卡星含量测定几乎无干扰,表明该方法能够满足阿米卡星脂质体含量测定要求。

2.2 包封率测定

由于超滤离心法适用于测定水溶性药物脂质体的包封率,故本研究选用该方法用于阿米卡星脂质体包封率的测定[14,15]。移取0.5 mL阿米卡星脂质体混悬液于10 mL容量瓶中稀释定容,取2 mL脂质体稀释液中于超滤离心管(10 kDa)中进行离心,每次离心结束用超纯水洗涤上管脂质体浓缩液,重复3次,合并续滤液定容,按照色谱条件进样测定游离阿米卡星含量,记为$W_{游}$。取1 mL脂质体稀释液于容量瓶中破乳,定容稀释后按照色谱条件进样测定阿米卡星总含量,记为$W_{总}$。计算阿米卡星脂质体包封率公式如下:$\frac{W_{总}-W_{游}}{W_{总}}\times 100\%$

2.3 阿米卡星脂质体制备处方工艺

根据阿米卡星药物性质,选择有助于提高水溶性药物包封率与稳定性的逆相蒸发法制备阿米卡星脂质体[16]。按处方精密称取二棕榈酰磷脂酰胆碱、胆固醇与硫酸阿米卡星,将脂质溶于三氯甲烷中形成有机相,阿米卡星溶于0.9% NaCl溶液中形成水相,将两相混合进行超声制备W/O乳液,减压蒸发除去有机溶剂形成黏稠凝胶,加入少量0.9% NaCl溶液继续减压蒸发,凝胶塌陷形成脂质体,最终挤出获得阿米卡星脂质体混悬液。

2.4 阿米卡星脂质体处方工艺条件单因素考察

结合逆相蒸发法制备脂质体实验流程,固定最终制剂体积为10 mL,以包封率为评价指标,选取磷脂浓度、磷脂与胆固醇质量比、脂药比和有机溶剂用量(有机相与水相体积比为3∶1)4个关键处方条件,超声次数(超声条件为200 w、超5 s停3 s)和旋蒸压力两个关键工艺条件进行单因素考察。

2.4.1 磷脂浓度对阿米卡星脂质体包封率的影响 固定磷脂与胆固醇质量比为4,脂药比为10,有机溶剂用量为21 mL,超声30次,旋蒸压力为600 mbar,考察当磷脂浓度为10、20、30、40、50、60 mg·mL^{-1}时对包封率的影响。

2.4.2 磷脂与胆固醇质量比对阿米卡星脂质体包封率的影响 固定磷脂浓度40 mg·mL^{-1},脂药比为10,有机溶剂用量为21 mL,超声30次,旋蒸压力为600 mbar,考察当磷脂与胆固醇质量比为2、4、8、12时对包封率的影响。

2.4.3 脂药比阿米卡星脂质体包封率的影响 固定磷脂浓度40 mg·mL^{-1},磷脂与胆固醇质量比为4,有机溶剂用量为21 mL,超声30次,旋蒸压力为600 mbar,考察当脂药比为2、4、6、8、10、12时对包封率的影响。

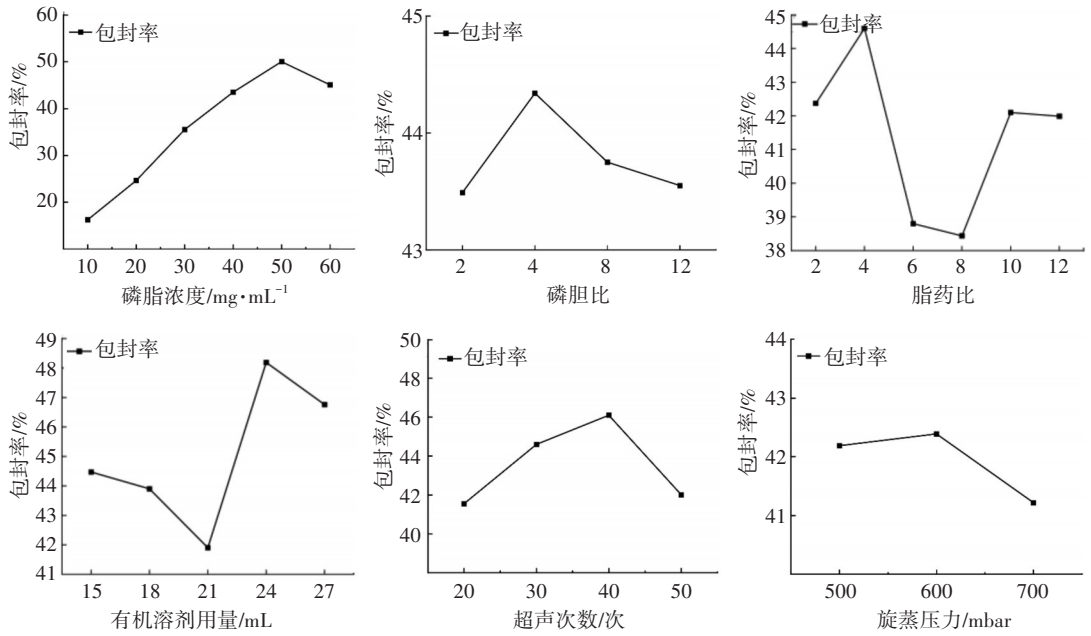
2.4.4 有机溶剂用量对阿米卡星脂质体包封率的影响 固定磷脂浓度40 mg·mL^{-1},磷脂与胆固醇质量比为4,脂药比为10,超声30次,旋蒸压力为600 mbar,考察当有机溶剂用量为15、18、21、24、27 mL时对包封率的影响。

2.4.5 超声次数对阿米卡星脂质体包封率的影响 固定磷脂浓度40 mg·mL^{-1},磷脂与胆固醇质量比为4,脂药比为10,有机溶剂用量为21 mL,旋蒸压力为600 mbar,考察当超声次数为20次、30次、40次、50次时对包封率的影响。

2.4.6 旋蒸压力对阿米卡星脂质体包封率的影响 固定磷脂浓度40 mg·mL^{-1},磷脂与胆固醇质量比为4,脂药比为10,有机溶剂用量为21 mL,超声30次,考察当旋蒸压力为500、600、700 mbar时对包封率的影响。

2.4.7 单因素考察结果和方差分析 各因素对阿米卡星脂质体包封率的影响见图2,*RSD*值和方差分析结果如表1所示。根据统计分析,各因素对包封率的影响程度为磷脂浓度>脂药比>有机溶剂用量>超声次数>旋蒸压力>磷胆比。

由于磷胆比、超声次数和旋蒸压力这3个因素在本实验中对包封率的影响不显著,故在后续优化选择包封率最大时的数值作为最终处方工艺参数,即磷胆比为4,超声次数为40次,旋蒸压力为600 mbar。磷脂浓度、脂药比和有机溶剂用量对阿米卡星脂质体包封率影响显著,应进一步优化。其中,磷脂浓度对包封率的影响呈“先升高-后降低”的趋势,在



注：A.磷脂浓度（mg·mL^{-1}）；B.磷胆比；C.脂药比；D.有机溶剂用量（mL）；E.超声次数（次）；F.旋蒸压力（mbar）。

图2　各因素对阿米卡星脂质体包封率的影响

表1　各因素对阿米卡星脂质体包封率影响的显著性对比表

影响因素	*RSD*/%	组间自由度	组内自由度	*F*值	$F_{0.05}$值	$F_{0.01}$值	显著性
磷脂浓度/mg·mL^{-1}	36.47	5	12	143.62	3.11	5.06	极显著
磷胆比	0.89	3	8	0.09	4.07	7.59	不显著
脂药比	5.68	5	12	3.85	3.11	5.06	显著
有机溶剂用量/mL	5.48	4	10	3.59	3.48	5.99	显著
超声次数/次	4.95	3	8	2.94	4.07	7.59	不显著
旋蒸压力/mbar	1.49	2	6	0.27	5.14	10.92	不显著

注：若$F>F_{0.01}$：因素对包封率有极显著影响；若$F>F_{0.05}$：因素对包封率有显著影响；若$F<F_{0.05}$：因素对包封率无显著影响。

40～60 mg·mL^{-1}区间存在最优解；脂药比对包封率的影响虽较为复杂，但整体呈“先升高-后降低”的趋势，在2～6范围内可获得较高包封率；有机溶剂用量对包封率的影响随着三氯甲烷用量增加呈“先下降-再上升-再下降”的趋势，在21～27 mL区间存在包封率最大值。

2.5　响应面法Box- Behnken设计优化处方工艺

2.5.1　实验设计　在单因素实验的基础上，选取磷脂浓度、脂药比和有机溶剂用量作为考察对象，固定其余处方与工艺参数，以包封率为响应值，进行计3因素3水平的优化实验，利用Design Expert 13选择Box-Behnken模型进行响应面设计实验方案筛选最优处方工艺条件，响应面因素与水平设计见表2，Box-Behnken响应面试验结果见表3。

2.5.2　数据处理　采用Design Expert 13软件进行二次多元回归分析，得拟合方程为$Y=50.52+2.82A-1.30B+1.50C+1.33AB-0.802\ 5AC-0.057\ 5BC-3.37A^2-3.64B^2-4.09C^2$，其中，$Y$为脂质体包封率，$A$为磷脂浓度，$B$为脂药比，$C$为有机溶剂用量。

表2　因素水平设计表

水平	因素		
	磷脂浓度A/mg·mL^{-1}	脂药比B	有机溶剂用量C/mL
−1	40	2	21
0	50	4	24
1	60	6	27

模型方差分析结果见表4，用F检验和P值描述模型的显著性，模型的显著水平$P<0.000\ 1$，表明模型具有高度显著性，可以很好地描述各变量与响应值的变化关系；失拟项$P>0.05$，失拟项不显著，表明实验误差小，该模型能对优化脂质体包封率进行有效预测和分析。多元决定系数$R^2=0.989\ 8$，模型拟合度高，证明因变量与自变量线性关系显著，模型可解释98.98%的响应变化；矫正决定系数$R_{Adj}^2=0.976\ 6$，证明该模型可解释97.88%的实验数据变异性；预测决定系数$R_{Pred}^2=0.919\ 5$，与R_{Adj}^2差值小于0.2；变异系数C.V.%=1.47（<10），表明该模型预测值

表3 Box-Behnken效应面法优化实验设计结果

Std	Run	因素A/mg·mL^{-1}	因素B	因素C/mL	包封率/%
6	1	60	4	21	45.00
13	2	50	4	24	49.89
16	3	50	4	24	49.83
15	4	50	4	24	51.26
17	5	50	4	24	51.09
11	6	50	2	27	45.19
4	7	60	6	24	46.08
7	8	40	4	27	42.73
8	9	60	4	27	47.11
10	10	50	6	21	40.51
12	11	50	6	27	42.69
3	12	40	6	24	38.13
9	13	50	2	21	42.78
5	14	40	4	21	37.41
1	15	40	2	24	43.62
2	16	60	2	24	46.24
14	17	50	4	24	50.53

与实测值符合良好，实验的可信度和精确度高，模型具有代表性。

两个因素间相互作用程度的强弱皆可以通过响应面的形状及等高线的特征来反映，采用Design-Expert 13软件绘制不同影响因素对于响应值的3D效应面图和等高线图，3个因素两两交互对阿米卡星脂质体包封率影响的3D效应面图见图3，等高线图见图4。

2.5.3 验证试验 根据响应面分析试验结果，以最高包封率为最筛选目标，模型预测最优处方工艺参数为磷脂浓度53.79 mg·mL^{-1}，脂药比3.78，有机溶剂用量24.4 mL，理论最大包封率为51.24%。按照上述最优工艺制备3批样品，测定包封率与预测值进行比较验证预测的准确性，结果显示，3批脂质体的平均包封率为(50.40±0.89)%，预测平均误差为1.64%，实验结果与预测结果相近，说明模型具有良好的预测效果，适用于阿米卡星脂质体的处方优化。

2.6 阿米卡星脂质体质量评价

2.6.1 阿米卡星脂质体包封率测定 取3批按最优处方工艺制备的阿米卡星脂质体，按“2.2”项下方法测定包封率，结果其包封率为(50.40±0.89)%。

2.6.2 阿米卡星脂质体形态学表征 采用马尔文纳米粒度电位仪对阿米卡星脂质体的粒径和Zeta电位进行测定，测得其平均粒径为(218.37±2.47)nm，分散指数PDI为(0.24±0.01)，Zeta电位为(−0.684±0.21)mV，表明制备的阿米卡星脂质体平均粒径小且均一，粒度分布均匀，体系稳定，脂质体表面呈电中性。

透射电镜观察阿米卡星脂质体形态并拍摄电镜照片，透射电镜结果见图5。结果表明，阿米卡星脂质体为球形或类球形的小囊泡结构；粒径在200 nm左右，与粒径测定结果一致，脂质体外观圆整规范，无破裂，粒径均一、分布均匀。

2.6.3 阿米卡星脂质体体外释放 采用透析法比较阿米卡星和阿米卡星脂质体混悬液的体外释放行为。分别精密量取样品装入预处理过的透析袋(MWCO 14 kDa)、浸入60 mL的pH 7.4磷酸盐缓冲液中，在(37.0 ± 0.5)℃的恒温摇床里持续震荡48 h。在预定时间点0、0.5、1、2、4、8、16、24、48 h取出2 mL释放介质，并同时补加等体积新鲜释放介质。按“2.1.1”项下色谱方法测定介质中药物含量，

表4 响应面模型拟合及方差分析表

项目	平方和	自由度	均方	*F*	*P*	显著性
模型	298.96	9	33.22	75.11	<0.000 1	极显著
A	63.51	1	65.31	143.61	<0.000 1	极显著
B	13.57	1	13.57	30.69	0.000 9	显著
C	18.06	1	18.06	40.84	0.000 4	显著
AB	7.10	1	7.10	16.06	0.005 1	显著
AC	2.58	1	2.58	5.83	0.046 5	显著
BC	0.0132	1	0.013 2	0.029 9	0.867 6	不显著
A^2	47.71	1	47.71	107.89	<0.000 1	极显著
B^2	55.67	1	55.67	125.89	<0.000 1	极显著
C^2	70.48	1	70.48	159.37	<0.000 1	极显著
残差	3.10	7	0.442 2			
失拟项	1.35	3	0.450 0	1.03	0.468 4	不显著
纯误差	1.75	4	0.436 4			
总离差	302.05	16				

注：P≤0.000 1，为极显著；P≤0.05，为显著；P>0.05，为不显著。

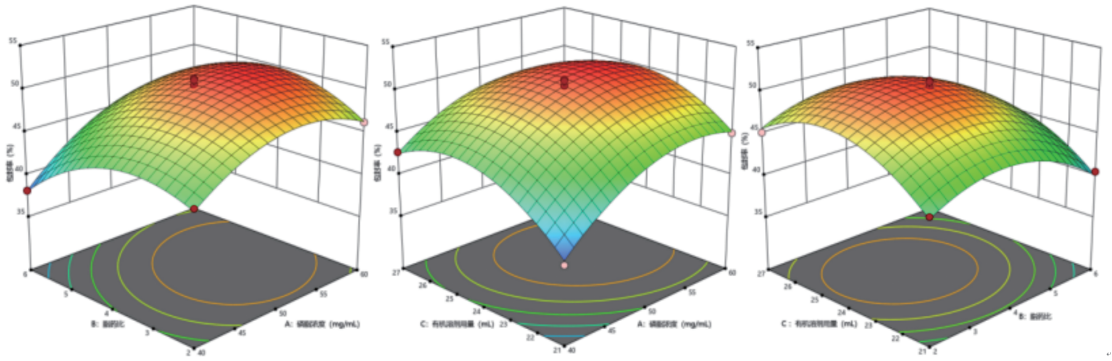


图3　两两因素交互对阿米卡星脂质体包封率影响的3D效应面图

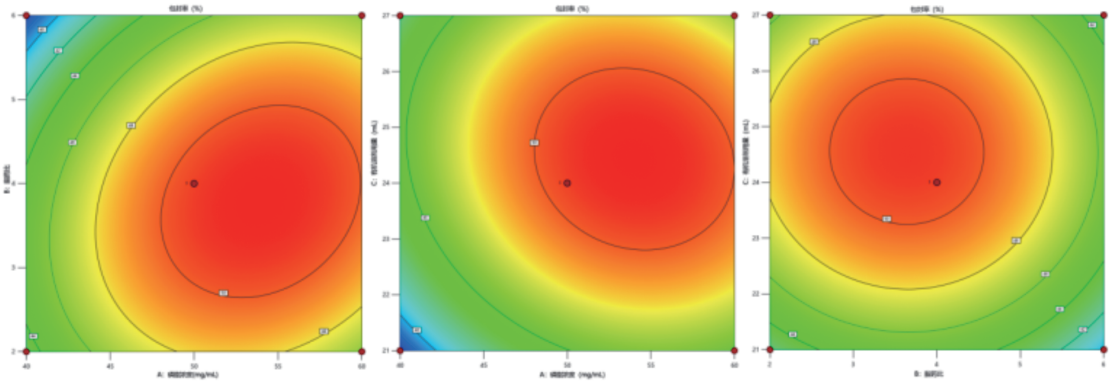
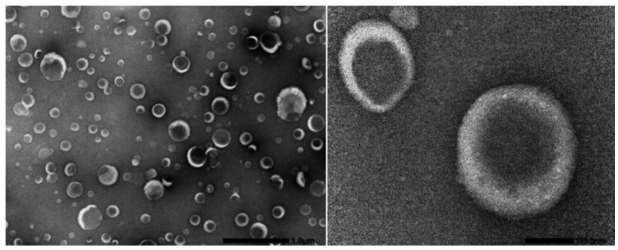


图4　两两因素交互对阿米卡星脂质体包封率影响的等高线图



50 000×，100.0 nm　　12 000×，1.0 μm

图5　不同倍数及标尺下阿米卡星脂质体透射电镜图

计算药物累积释放百分比并绘制释放曲线（见图6），最后对释药数据进行零级、一级和Higuchi模型拟合分析，判定释药机制。

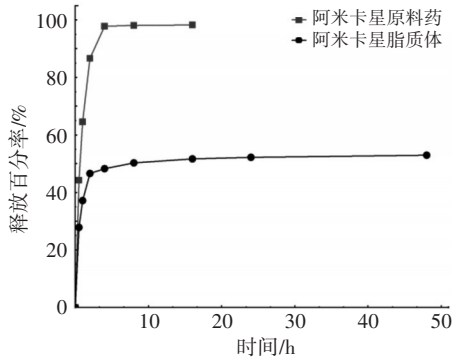


图6　阿米卡星原料药和阿米卡星脂质体体外释放曲线

结果表明，阿米卡星存在明显的突释现象，1 h内释放率接近70%，4 h内基本释放完全，模型拟合显示其符合一级动力学模型，拟合方程为$I_n(1-M_t/M)=-0.935\ 1t-0.116\ 8$（$R^2=0.999$），阿米卡星的释放速率与剩余药量的对数呈极强线性关系，主要以溶出/扩散驱动为主。相比之下，阿米卡星脂质体表现出较为明显的缓释特征，48 h累积释放百分率达52.99%，释药方程以Higuchi模型拟合效果较佳，拟合方程为$M_t/M=0.117t^{1/2}+0.443$（$R^2=0.921$），结果表明阿米卡星脂质体药物释放以基质扩散为主，拟合方程中的非零截距提示存在一定程度的初始释放，分析原因可能来自吸附于脂质体表面的游离药物，随后的药物释放由脂质基质中的扩散及脂质体破裂导致的泄漏共同影响。

3　讨论

囊性纤维化等慢性肺部感染常伴细菌生物膜形成，它是由粘液性细菌分泌的胞外多糖（如藻酸盐）、蛋白质和DNA等物质组成，能保护细菌免受宿主免疫系统和外来物质的破坏，是许多持续性和慢性细菌感染反复发作的根源[17]。阿米卡星带高度

正电荷，而细菌生物膜和肺部粘液层带负电荷，吸入过程中两者会产生静电相互作用阻碍药物渗透被靶细胞摄取，从而降低药物的生物利用度[17,18]。

本研究通过将阿米卡星包封于脂质体内，使制剂的Zeta电位呈中性或接近中性，可从两方面克服上述障碍：一方面中性脂质体可屏蔽阿米卡星的正电荷，减少痰液和细菌生物膜中带负电荷成分的静电吸附，从而促进药物穿透黏液层和细菌生物膜；另一方面，中性脂质体有利于提高肺部巨噬细胞对药物的摄取，实现药物在肺部的持续释放，改善药物在肺部的抗感染效果[8,19]。此外，研究表明粒径在200~300 nm的脂质体能够穿透黏液层和铜绿假单胞菌的生物膜并被肺部巨噬细胞吞噬实现药物的靶向递送[4,20-22]，而本试验所得脂质体粒径处于该范围内，因此符合肺部靶向递送的设计要求。

4 小结

本研究基于逆相蒸发法成功制备并优化了阿米卡星脂质体，确定了以磷胆比4、磷脂浓度53.79 mg·mL^{-1}、脂药比3.78、有机溶剂用量24.4 mL、超声次数40次以及旋蒸压力600 mbar为核心参数的最佳处方工艺，该工艺制备的阿米卡星脂质体具有较高包封率、粒径分布均一、Zeta电位呈中性、药物释放具有缓释效果的特点，制剂性能符合靶向递送需求。与阿米卡星原料药相比，脂质体制剂对肺部渗透、肺部靶向递送、缓释以及降低全身毒副作用方面具备明显潜在优势，为改善阿米卡星在肺部感染治疗中的效果提供了可行方案。后续研究可进一步通过药代动力学与药效学研究验证其在动物模型及临床应用中的递送效率与安全性，也可同时探索与其他抗菌药物或给药途径的联合策略，以期拓展脂质体递送系统在肺部疾病精准治疗领域的应用前景。

参考文献

[1] 邓炜，吴正昊，母长明，等. 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[J]. 中国抗生素杂志，2019，44(11)：1256-1260.

[2] Azırak S，Armağan İ. The role of misoprostol in the prevention of amikacin-induced neuronal damage[J]. Tissue Cell，2025，96：102981.

[3] Heffernan A J，Sime F B，Lipman J，*et al*. Intrapulmonary pharmacokinetics of antibiotics used to treat nosocomial pneumonia caused by Gram-negative bacilli：a systematic review[J]. Int J Antimicrob Agents，2019，53(3)：234-245.

[4] Zhang J M，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.

[5] Gibson J E，Nandanwar N，Neely M N. Time-dependent pharmacodynamics of amikacin on *Mycobacterium abscessus* growth and resistance emergence[J]. Microbiol Spectr，2024，12(2)：e03222-e03223.

[6] Agrawal S S，Baliga V，Londhe V Y. Liposomal formulations：a recent update[J]. harmaceutics，2025，17(1)：36.

[7] Cipolla D，Gonda I，Chan H K. Liposomal formulations for inhalation[J]. Ther Deliv，2013，4(8)：1047-1072.

[8] 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.

[9] 卢宇欣，陈雪帆. 抗生素脂质体的研究进展[J]. 中国抗生素杂志，2024，49(6)：611-618.

[10] Petersen E A，Grayson J B，Hersh E M，*et al*. Liposomal amikacin：improved treatment of *Mycobacterium avium* complex infection in the beige mouse model[J]. J Antimicrob Chemother，1996，38(5)：819-828.

[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] Gill C M，Chamberland R，Abate G. Implications of intravenous and inhaled amikacin breakpoint reporting for *Mycobacterium avium* complex pulmonary isolates[J]. Pathogens，2025，14(6)：583.

[13] 顾觉奋，王鲁燕，张俊琪. 阿米卡星脂质体在小鼠体内的组织分布[J]. 中国抗生素杂志，1998(4)：57-60.

[14] Wang J P，Huang Z R，Zhang C，*et al*. Methodological advances in liposomal encapsulation efficiency determination：systematic review and analysis[J]. J Drug Target，2025，33(8)：1262-1271.

[15] 张艺，杭太俊，宋敏. 载药脂质体包封率测定方法的研究进展[J]. 中国药科大学学报，2021，52(2)：245-252.

[16] Szoka F Jr，Papahadjopoulos D. Procedure for preparation of liposomes with large internal aqueous space and high capture by reverse-phase evaporation[J]. Proc Natl Acad Sci USA，1978，75(9)：4194-4198.

[17] Costerton J W，Stewart P S，Greenberg E P. Bacterial biofilms：a common cause of persistent infections[J]. Science，1999，284(5418)：1318-1322.

[18] 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.

[19] Alyami M H，Ahmad M Z，Ahmad J，*et al*. Advances in lipid-based nanoformulations for inhaled antibiotic therapy in respiratory infections[J]. Drug Discov Today，2025，30(6)：104380.

[20] Waters V，Ratjen F. Inhaled liposomal amikacin[J]. Expert Rev Respir Med，2014，8(4)：401-409.

[21] 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.

[22] Loukeri A A，Papathanassiou E，Kavvada A，*et al*. Amikacin liposomal inhalation suspension for non-tuberculous mycobacteria lung infection：a Greek observational study[J]. Medicina，2024，60(10)：1620.

（收稿日期：2025-08-28；在线出版日期：2026-02-27）