两性霉素 B 脂质体雾化吸入性能评价

姜艳平[1#]，陈洪月[2#]，唐艺菲[2]，吴闻哲[2*]

（1. 中国医药工业研究总院，上海 201203；2. 医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：两性霉素 B（**1**）是治疗侵袭性肺部真菌感染的金标准药物。但 **1** 经静脉给药有毒性大的问题，而吸入给药是降低其全身毒性的有效策略。然而，目前尚缺乏对 **1** 脂质体雾化后的结构稳定性及空气动力学特性的系统性研究，制约了其吸入制剂开发。该研究采用薄膜分散 - 高压均质法制备吸入用 **1** 脂质体，采用超滤离心法与中空纤维超滤离心法评价包封率，并通过动态光散射、透射电镜及紫外光谱等技术多维度表征雾化过程对脂质体的影响。结果显示，采用振动筛网雾化器的雾化效果较佳，脂质体的雾化递送效率达（58.98±1.67）%，递送速率为（348.43±34.63）μg/min，微细粒子分数为（57.83±1.40）%，空气动力学质量中位数直径为（4.42±0.04）μm。该 **1** 脂质体制剂具备作为吸入抗真菌制剂的基本性能特征，可为吸入用脂质体制剂的优化及雾化装置筛选提供参考。

关键词：两性霉素 B；抗真菌药；脂质体；表征；雾化性能；吸入制剂；空气动力学特性

中图分类号：R944.9；R978.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2026）07-0790-07

引用：姜艳平, 陈洪月, 唐艺菲, 等. 两性霉素B脂质体雾化吸入性能评价[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(7): 790-796.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.07.007

Investigation on the Nebulization Performance of Amphotericin B Liposomes

JIANG Yanping[1#], CHEN Hongyue[1#], TANG Yifei[2], WU Wenzhe[2*]

（*1. China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203;*

2. National Advanced Medical Engineering Research Center, Shanghai 201203）

ABSTRACT: Amphotericin B（**1**）is the gold standard drug for treating invasive pulmonary fungal infections. However, its intravenous administration causes severe systemic toxicity, and inhalation administration is an effective strategy to reduce systemic toxicity. Nevertheless, there is a lack of systematic research on the structural stability and aerodynamic properties of **1** liposomes after nebulization, restricting the development of their inhaled formulation. In this study, inhalable **1** liposomes were prepared by the film dispersion-high-pressure homogenization method. The entrapped efficiency was evaluated by ultrafiltration centrifugation and hollow-fiber ultrafiltration centrifugation, respectively. The effects of the nebulization process on the liposomes were comprehensively characterized by dynamic light scattering, transmission electron microscopy, and ultraviolet spectroscopy. The results showed that the vibrating mesh nebulizer exhibited superior performance, with a nebulization delivery efficiency of（58.98±1.67）%，a delivery rate of（348.43±34.63）μg/min, a fine particle fraction of（57.83±1.40）%，and a mass median aerodynamic diameter of（4.42±0.04）μm. This study demonstrates that the **1** liposomal formulation possesses the fundamental performance characteristics required for an inhalable antifungal formulation, providing a reference for optimizing inhalation liposomal formulations and the selection of compatible nebulization equipment.

Key Words: amphotericin B; antifungal drug; liposome; characterization; nebulization performance; inhaled formulation; aerodynamic property

侵袭性真菌病（invasive fungal disease）会引起严重的肺部真菌感染，导致气道黏膜炎症和肺部炎症肉芽肿，甚至坏死性肺炎[1]。两性霉素B（amphotericin B，**1**）是由结节链霉菌产生的多烯类广谱抗真菌药物，因抗菌谱广、耐药性低，药物间相互作用少，被誉为侵袭性真菌病治疗的“金标准”[2-3]。然而，**1**静脉给药时常导致急性肾损伤、输液反应等剂量限制性不良反应。吸入给药可将高浓度药物直接送至肺部病灶，实现“局部强效、全身低暴露”，从而降低不良反应风险。**1**水溶差、对气道刺激性强，需借助递送系统改善安全性和患者依从性。利用脂质体将**1**包载于磷脂双分子层，可显著降低游离药物与宿主细胞膜胆固醇的亲和力，从而有效降低局部毒性并延长作用时间[4-5]。

现阶段针对**1**脂质体雾化后空气动力学特性的系统性研究仍较为匮乏。本研究采用薄膜分散-高压均质法制备了**1**脂质体，通过动态光散射、紫外分光光度法评价其理化性质，并考察了其经2种不同的雾化器雾化前后粒径、ζ电位的变化情况。随后，采用呼吸模拟试验测定其递送速率及递送总量，并利用新一代级联撞击器（next generation impactor，NGI）检测其空气动力学粒径分布（aerodynamic particle size distribution，APSD）、空气动力学质量中位数直径（mass median aerodynamic diameter，MMAD）、微细粒子分数（fine particle fraction，FPF）、几何标准偏差（geometric standard deviation，GSD），评价其作为吸入抗真菌制剂的可行性。

1 仪器与试药

KS-2000M型高压均质机［凯百斯纳米技术（上海）有限公司］；R-114型旋转蒸发仪（瑞士Buchi公司）；ZDF-6050型真空干燥箱（上海齐欣科学仪器有限公司）；VM-101型医用振动网筛雾化器（长沙未来移动医疗科技有限公司）；405B型压缩空气式雾化器（江苏鱼跃医疗设备股份有限公司）；Nano-ZS90型纳米粒径电位分析仪（英国Malvern Panalytical公司）；JEM-2100Plus型透射电镜（日本电子株式会社）；UV-1800型紫外可见分光光度计、LC-20AT型高效液相色谱仪均购于日本岛津公司；TGL-M型台式高速冷冻离心机（上海卢湘仪离心机仪器有限公司）；NGI-039型NGI（配套真空泵及冷柜）、BRS2100型呼吸模拟器均购于英国Copley Scientific公司；0.22 μm针式过滤器、2 mL离心管均购于上海泰坦科技股份有限公司；聚醚砜材质中空纤维膜丝（截留分子量100 000，山东博纳生物科技集团有限公司）；Amicon® Ultra-4型超滤管（截留分子量100 000，德国Merck公司，4 mL）。

1原料药（浙江天台药业股份有限公司，96.01%，批号241002）；二硬脂酰磷脂酰甘油（distearoyl phosphatidylglycerol，DSPG，批号C31137）、氢化大豆磷脂酰胆碱（hydrogenated soybean phosphatidylcholine，HSPC，批号C40240）、胆固醇（cholesterol，CHOL，批号C40311）、蔗糖（批号20240101）均购自艾伟拓（上海）医药科技有限公司；依地酸二钠（disodium edetate，EDTA，湖南尔康制药股份有限公司，批号102320231101）；六水琥珀酸钠（江苏普乐司生物科技有限公司）；DMSO、DMF及HPLC级的甲醇和乙腈均购于上海泰坦科技股份有限公司；氯仿、盐酸、氢氧化钠均购于国药集团化学试剂有限公司。

2 方法与结果

2.1 1脂质体的制备与雾化

2.1.1 1脂质体的制备

按专利[6]处方，称取物质的量比为2∶1∶0.8∶0.4的DSPG、**1**原料药、HSPC、CHOL。将DSPG与**1**原料药置100 mL的二颈烧瓶中，加入适量三氯甲烷和甲醇（体积比1∶1），于冰水浴（4 ℃）中超声15 min，混匀，在65 ℃、500 r/min条件下搅拌10 min。取HSPC与CHOL，加入适量三氯甲烷和甲醇（体积比1∶1），超声15 min使溶解，于65 ℃预热备用。用2.5 mol/L盐酸将二颈烧瓶内溶液的pH值调至1.5，反应生成橙黄色透明溶液后，加入上述预热的HSPC和CHOL溶液，搅拌（500 r/min）5 min，用2.5 mol/L氢氧化钠溶液调至pH 4.5，终止反应。将反应液转移到100 mL的圆底

对文章贡献等同。
收稿日期：2026-04-09
基金项目：上海市2024年度“科技创新行动计划”生物医药创新发展项目申报指南/生物医药产业技术研究项目（24S11902900）
作者简介：姜艳平，硕士研究生，专业方向：肺部吸入给药。
陈洪月，助理研究员，硕士，从事吸入给药的研究。
通信作者：吴闻哲，研究员，硕士生导师，从事经鼻及吸入给药的研究。

烧瓶中，于 60 ℃减压旋蒸 1 h，于 45 ℃减压干燥 2 h；加入预热至 65 ℃的琥珀酸钠蔗糖溶液（pH 5.5），于 65 ℃水化 2 h；然后，在 1.4×10^8 Pa 条件下高压均质 5 ～ 10 min，经 0.22 μm 微孔滤膜过滤，即得 **1** 脂质体。同法制备不含 **1** 的空白脂质体。

1 属于难溶性药物，加入盐酸调至酸性可使 **1** 的羧基质子化，然后与带负电的 DSPG 通过静电作用及疏水作用结合，形成稳定、可溶于有机溶剂的复合物。

2.1.2　脂质体雾化

取适量 **1** 脂质体混悬液于雾化杯内，分别采用振动网筛雾化器和压缩空气雾化器雾化，收集雾化后的气溶胶颗粒，用于后续表征。

2.2　**1** 脂质体的表征

2.2.1　粒径与 ζ 电位的测定

分别取雾化前后的 **1** 脂质体悬液，使用纳米粒径电位分析仪，于 25 ℃测定粒径、PDI 及 ζ 电位，评估颗粒体系的均一性、电荷特性及物理稳定性。

结果（表 1）显示，2 种雾化方式均未对 **1** 脂质体造成破坏性影响。雾化后的脂质体平均粒径均略增加，提示雾化过程没有导致明显的聚集或破坏；雾化前后的 PDI 值维持在 0.45 ～ 0.47，符合脂质体制剂的一般质量要求（PDI<0.5），说明雾化后的脂质体均一性良好；**1** 脂质体在雾化后，ζ 电位仅有小幅波动，表明其能耐受雾化过程，稳定性良好。

表 1　1 脂质体雾化前后的粒径及 ζ 电位测定结果

（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.1　Determination Results of Particle Size and ζ Potential of **1** Liposomes before and after Nebulization

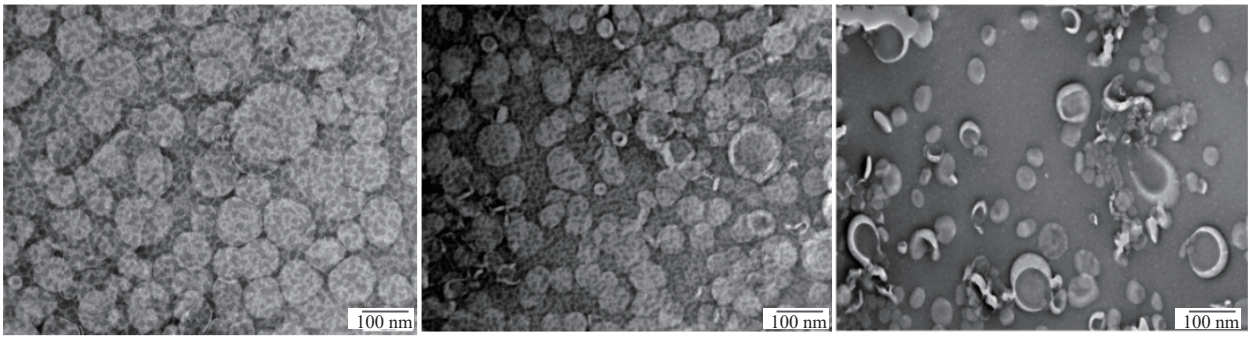
（$\bar{x}\pm s$, n=3）

样品组别	粒径 /nm	PDI	ζ 电位 /mV
雾化前脂质体	63.67±0.85	0.46±0.02	- 28.7±1.85
经振动网筛雾化器雾化后	65.08±0.23	0.47±0.01	- 31.17±2.27
经压缩空气雾化器雾化后	66.61±2.02	0.45±0.04	- 27.43±2.4

2.2.2　TEM 分析

为直观观察自制 **1** 脂质体雾化前后的微观形态结构，采用 TEM 观察其形态。分别取雾化前后的 **1** 脂质体混悬液 3 ～ 5 μL，滴在载网有支持膜的一面，用磷钨酸染液 10 μL 负染，自然晾干备用。制备好的样本用 TEM 仪观察并拍摄，设置加速电压为 200 kV。结果如图 1 所示。

1 脂质体经雾化后，虽然粒径、PDI 和 ζ 电位均未发生显著变化，但 TEM 图像显示，其形态发生明显变化。雾化前 **1** 脂质体颗粒呈分散的球形结构，边界清晰，整体形态完整、规则，颗粒尺寸相对均一。而经 2 种雾化器雾化后的 **1** 脂质体，原有的圆球状结构均有部分坍陷或破坏，出现团块状和圆饼状结构。这说明雾化过程中的剪切力和冲击力可能导致少量脂质体聚集或轻微融合。经振动网筛雾化器雾化后的脂质体以球形囊泡为主，少量呈不规则形态，整体结构保持较好；而压缩空气雾化器产生的高速气流会带来更强的物理应力，对 **1** 脂质体结构的破坏更显著，可能会影响 **1** 脂质体在肺组织的摄取和缓释效果。



A　　B　　C

A—雾化前；B—振动网筛雾化器雾化后；C—压缩空气雾化器雾化后。

图 1　1 脂质体雾化前后的 TEM 照片

Fig.1　TEM Images of **1** Liposomes before and after Nebulization

2.2.3 紫外光谱分析

内酯环使 **1** 具备两亲性，可通过与相邻的多烯链相互作用而发生自缔合和聚集，呈现单体、低聚体、多聚体共存的结构特征。聚集状态与 **1** 的毒性相关[7]。本研究利用紫外分光光度法测定 **1** 脂质体中 **1** 的聚集状态。将雾化前后的 **1** 脂质体分别用去离子水和甲醇稀释至 15 μg/mL，并取空白脂质体同法稀释，作为对照。设置扫描范围为 300 ～ 500 nm，扫描步长为 0.5 nm，于室温（25 ℃）检测。

结果（图 2）显示，空白脂质体经去离子水和甲醇稀释后在 300 ～ 500 nm 内均无明显特征吸收峰，表明空白辅料不干扰 **1** 脂质体的紫外测定；雾化前后的 **1** 脂质体经甲醇稀释后，均在 363、383 和 406 nm 附近呈现 3 个吸收峰（典型的单体状态光谱），说明脂质体被破膜溶解；而以去离子水稀释后的 **1** 脂质体，无论是否经雾化，均在 300 ～ 350 nm 处显示出单一宽吸收带（低聚体光谱的典型特征），表明其经雾化后仍以低聚体形式存在。

2.3 **1** 脂质体的包封率、载药量和过滤后收率

2.3.1 色谱条件

色谱柱 Welch Xtimate-C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 5 mmol/L EDTA 溶液、乙腈和甲醇（体积比 30 ∶ 25 ∶ 60），等度洗脱；检测波长 383 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 25 ℃；进样量 20 μL。

2.3.2 **1** 脂质体中药物总浓度的测定

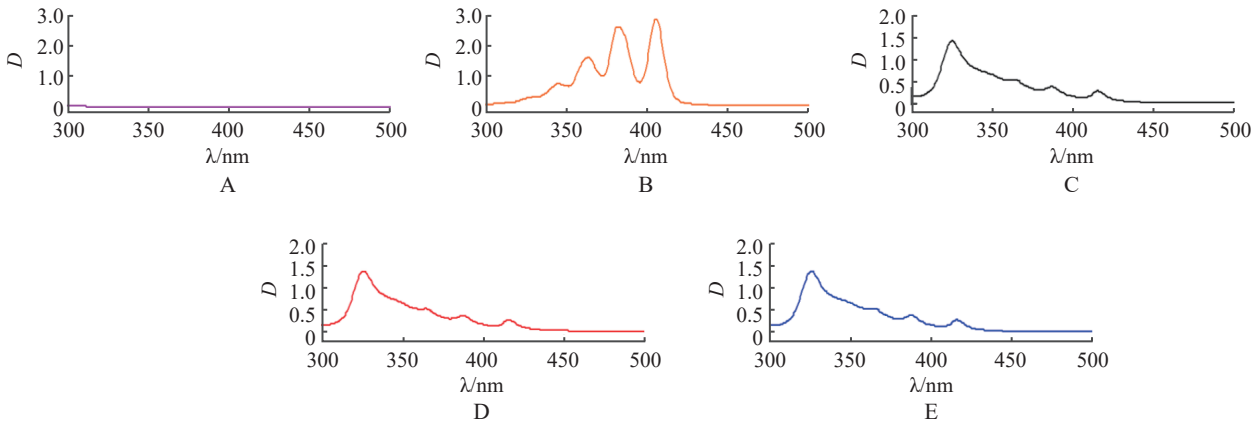
精密吸取 **1** 脂质体混悬液 0.2 mL，置 10 mL 量瓶中，用甲醇和 DMSO（体积比 8 ∶ 2，以下简称“混合溶剂”）破膜、溶解并定容，按照“**2.3.1**”项下色谱条件进样分析，测定脂质体中总药物浓度。

2.3.3 **1** 脂质体游离药物的测定

常规离心法分离：精密吸取 **1** 脂质体混悬液 1 mL，置 2 mL 离心管中，离心（12 400×*g*）1 h，取上清液 0.2 mL，按“**2.3.2**”项下方法制样并检测，得上清药物浓度。

超滤离心法（centrifugal filtration-ultrafiltration，CF-UF）分离：精密吸取 **1** 脂质体混悬液 0.5 mL，置超滤管上层，离心（4 218×*g*）30 min，弃去下层滤液及超滤管中液体，另加新的 **1** 脂质体混悬液 0.5 mL，重复上述操作 2 次，使滤膜达到吸附饱和。取第 3 次离心结束时的下层液体，按“**2.3.1**”项下色谱条件进样检测。

中空纤维超滤离心法（hollow fiber-cross flow-ultrafiltration，HF-CF-UF）分离：精密吸取 **1** 脂质体混悬液 1 mL，置 2 mL 离心管中，插入弯曲成 U 型的中空纤维膜丝，使 2 端开口均露出液面之上，确保中空纤维外壁与脂质体混悬液充分接触。离心（4 218×*g*）30 min，弃去中空纤维腔内滤液及离心管中液体，另加新的 **1** 脂质体混悬液 1 mL，重复上述



A—空白脂质体；B—甲醇破膜溶解的 **1** 脂质体；C—**1** 脂质体，去离子水稀释；D—经振动网筛雾化器雾化的 **1** 脂质体，去离子水稀释；E—经压缩空气雾化器雾化的 **1** 脂质体，去离子水稀释。

图 2 **1** 脂质体雾化前后的紫外光谱图

Fig.2 UV Spectra of **1** Liposomes before and after Nebulization

操作 2 次，使中空纤维达到吸附饱和。取第 3 次离心结束的中空纤维腔内滤液，按“**2.3.1**”项下色谱条件进样检测。

2.3.4　1 脂质体过滤后的收率

取脂质体粗悬液（“**2.1.1**”项下水化后未经 0.22 μm 滤膜过滤的脂质体）10 mL，经 0.22 μm 微孔滤膜过滤，收集滤液并记录滤液体积；另取等量脂质体粗悬液作为过滤前样品留存。分别取过滤前后的脂质体悬液 0.2 mL，置 10 mL 量瓶中，按“**2.3.2**”项下方法操作后进样检测。按式①～③计算包封率（entrapped efficiency，EE）、载药量（drug loading，DL）、过滤后收率（Y）。

$$EE=(1-c_1/c_2)\times100\% \quad ①$$

$$DL=W_{包封}/(W_{脂质}+W_{包封})\times100\%=c_2V_2\times EE/(W_{脂质}+c_2V_2\times EE)\times100\% \quad ②$$

$$Y=c_3V_3/c_4V_4\times100\% \quad ③$$

式中：c_1 为超滤液中的未包封药物浓度；c_2 为总药物浓度；c_3 为过滤后药物浓度；c_4 为过滤前药物浓度；V_2 为脂质混悬液的总体积；V_3 为过滤后体积；$W_{脂质}$ 为制备时投入的脂质总量。

结果（表 2）显示，未雾化脂质体原液的载药量为（11.0±0.6）%，经 0.22 μm 滤膜过滤后的收率为（94.1±0.8）%。这表明 **1** 脂质体能通过 0.22 μm 滤膜，满足无菌过滤的要求，同时可使脂质体粒径更均匀。本研究比较了常规离心法、超滤离心法和中空纤维离心法 3 种分离方法对脂质体包封率测定的影响。结果表明，常规离心法的包封率测定值显著低于另 2 种超滤方法，仅为 55%～57%，而超滤离心法和中空纤维离心法的包封率均达到 99%以上。

表 2　1 脂质体的质量评价 /%（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.2　Quality Evaluation of **1** Liposomes/%（$\bar{x}\pm s$, n=3）

样品处理方式	EE			DL	Y
	常规离心法	CF-UF	HF-CF-UF		
未雾化（原液）	55.83±3.80	99.30±0.10	99.90±0.10	11.0±0.6	94.1±0.8
振动网筛雾化	55.00±2.10	99.20±0.20	99.60±0.40	—	—
压缩空气雾化	56.56±4.9	99.00±0.10	99.30±0.10	—	—

这一差异主要源于分离原理的不同。常规离心法依赖密度差异进行分离，对仪器转速要求高，对粒径较小的脂质体分离效率有限。相比之下，超滤离心法和中空纤维离心法基于分子筛分原理，利用膜材截留脂质体、过滤游离药物，分离效率更高，测定结果能更真实地反映药物包封情况。但值得注意的是，**1** 并不是以游离状态包封于脂质体内部，而是与 DSPG 结合镶嵌在磷脂层中，难以游离，导致所测得的包封率均高于 99%。

2.4　1 脂质体的雾化递送特性测试

2.4.1　递送速率和递送总量测试

采用 ChP 2025 年版四部附录 0111“吸入液体制剂”方法进行检测。呼吸模拟器程序设定为成人模式，依次连接呼吸模拟接口、滤膜支架、呼出收集支架、雾化杯。取 **1** 脂质体混悬液（3.7 mg/mL）4 mL，加至雾化杯中，同时开启雾化器和呼吸模拟器进行样品采集。雾化结束后将各部件上的药液用混合溶剂洗脱，并分别稀释为 80 μg/mL（接近对照液浓度），作为供试品溶液。精密称量 **1** 原料药 8 mg 于 10 mL 量瓶中，用 DMF 溶解定容，精密吸取 1 mL 于 10 mL 量瓶中，用混合溶剂定容，得质量浓度为 80 μg/mL 的对照液。以“**2.3.1**”项下色谱条件进样检测。

呼吸模拟测试结果（表 3）显示，振动网筛雾化器的递送速率为（348.43±34.63）μg/min，高于压缩空气雾化器［(193.38±11.76) μg/min］。这一差异主要源于 2 种雾化器的工作原理不同：振动网筛雾化器依靠压电陶瓷振动驱动药液穿过精密微孔筛网而形成气溶胶，雾化过程温和且连续；而压缩空气雾化器依赖高速气流冲击使药液形成雾滴，气流阻力和药液黏度会显著影响雾化效率。振动网筛雾化

表 3　呼吸模拟测试结果（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.3　Results of Simulated Breathing Nebuliser Test（$\bar{x}\pm s$, n=3）

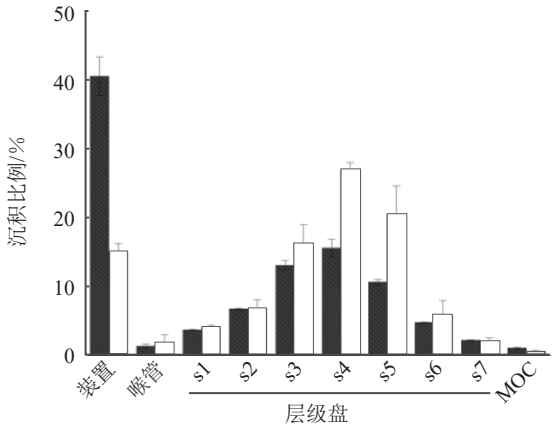
参数	雾化器类型	
	振动网筛雾化器	压缩空气雾化器
递送速率 /(μg·min^{-1})	348.43±34.63	193.38±11.76
递送总量 /μg	7 727.38±150.38	5 370.46±406.03
递送效率 /%	58.98±1.67	39.51±2.81

器的递送总量为[(7 727.38±150.38)μg]，同样优于压缩空气雾化器[(5 370.46±406.03)μg]，与递送速率间差异的趋势一致。振动网筛雾化器的递送效率为(58.98±1.67)%，而压缩空气雾化器仅为(41.73±5.2)%，表明振动网筛雾化器的药物利用效率更高。

2.4.2 APSD 检测

按 ChP 2025 年版四部附录 0951 收录的“吸入制剂微细粒子空气动力学特性测定法”，采用 NGI 进行测定。将 NGI 置 5 ℃冷柜中预冷 2 h，连接真空泵，调节流速为 15 L/min。取 **1** 脂质体混悬液 1 mL（质量浓度 3.7 mg/mL）于雾化杯内，同时开启雾化器和真空泵进行样品采集。雾化 3 min 后，将各个层级盘中的药液用混合溶剂洗脱并稀释为 80 μg/mL，作为供试品溶液，对照品溶液同“**2.4.2**”项下，以“**2.3.1**”项下色谱条件进样检测。数据采用“慧荣和吸入制剂评测数据分析软件 V2.7”进行分析，得空气动力学粒径分布图（图 3），计算得 MMAD、FPF、GSD（表 4）。

结果表明，压缩空气雾化器中的 **1** 残留量明显高于振动网筛雾化器；**1** 脂质体采用 2 种雾化器雾化后均在 s4 层级沉积较多。**1** 脂质体经振动网筛雾化器雾化后的 FPF 为 (57.83±1.40)%，略高于压缩空气雾化器试验组。振动网筛雾化器试验组和压缩空气雾化器试验组的 MMAD 分别为 (4.42±0.04) 和 (4.56±0.01)μm，均在理想的肺部沉积范围 (1 ～ 5 μm) 内。振动网筛雾化器试验组的 GSD 低于压缩空气雾化器试验组，表明前者粒径分布更均一。综上所述，经振动网筛雾化器雾化的 **1** 脂质体在 FPF 及粒径均一性方面更占优势。



■—压缩空气雾化器；□—振动网筛雾化器。

图 3 1 脂质体经不同雾化器雾化后的 NGI 层级分布（n=3）

Fig.3 NGI Size Distribution of **1** Liposomes after Nebulization via Different Nebulizers (n=3)

表 4 1 脂质体不同雾化器雾化后的空气动力学参数（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.4 Aerodynamic Parameters of **1** Liposomes after Nebulization via Different Nebulizers ($\bar{x}\pm s$, n=3)

雾化器类型	空气动力学参数		
	FPF/%	MMAD/μm	GSD/%
振动网筛雾化器	57.83±1.40	4.42±0.04	1.87±0.01
压缩空气雾化器	53.88±0.10	4.56±0.01	2.03±0.04

3 总结与讨论

本研究采用薄膜分散 - 高压均质法制备了 **1** 脂质体，并系统评价了其理化性质与雾化吸入性能。结果显示，所制备的 **1** 脂质体的平均粒径为 (63.67±0.85)nm，PDI 0.46±0.02，ζ 电位为（－ 28.7±1.85)mV。这些特征有利于气溶胶的形成和肺部深部沉积。

雾化过程对脂质体结构完整性的影响是吸入制剂开发的核心挑战。本研究通过动态光散射、TEM 及紫外光谱法对雾化前后的 **1** 脂质体性质进行多维度表征，系统揭示了 2 种雾化机制对 **1** 脂质体的差异化影响。结果显示，雾化前后 **1** 脂质体的粒径和 PDI 无显著变化，表明未发生宏观聚集；然而，TEM 图像显示，经压缩空气雾化的 **1** 脂质体出现明显的团块状和圆饼状变形，而振动网筛雾化后仍更多地以圆形囊泡为主，结构保持更为完整。这可能是由于剪切机制不同导致的。压缩空气雾化器依赖高速气流产生剧烈的气 - 液剪切和湍流进行雾化，虽然液滴破碎效率高，但对脂质双分子层施加了显著的机械应力；而振动网筛雾化器则借助压电陶瓷产生的低频振动，驱动药液在层流状态下穿过精密微孔筛网，此过程产生的剪切力温和且均一[8]。**1** 的毒性主要源于其与人体细胞膜上胆固醇的结合。据文献[9]报道，AmBisome® 脂质体将 **1** 以低聚体形式包载，药物仅在解离为单体或二聚体时才能释放，此过程缓慢，有利于维持平稳的血药浓度，

从而拓宽治疗窗口，实现高疗效与低毒性的平衡。紫外光谱证实，雾化前后的 **1** 均维持低聚体状态，说明雾化主要影响脂质体的物理形态而非 **1** 的聚集状态。

本研究对比了 3 种 **1** 脂质体包封率的测定方法。结果表明，常规高速离心法在分离粒径较小的脂质体时驱动力不足，上清液中残留有未完全沉降的载药微粒，导致测得的包封率较低（约 56%）；超滤离心法、中空纤维超滤法均利用分子筛分机制，在截留脂质体的同时允许游离药物透过，测得的包封率达 99%以上。其中，中空纤维超滤法膜面积较大、剪切速率更低，有利于减少脂质体在超滤过程中的损失和结构变形。

本研究建立了较完整的吸入性能评价体系，系统比较了 2 种雾化器的肺部递送效率。结果显示，振动网筛雾化器的递送速率为 (348.43±34.63) μg/min、递送总量为 (7 727.38±150.38) μg、递送效率为 (58.98±1.67) %，均显著优于压缩空气雾化器。这与其温和的雾化机制密切相关——避免了高速气流导致的气溶胶在雾化杯壁的撞击损失[10]。APSD 测试结果显示，经振动网筛雾化器雾化的 **1** 脂质体 FPF 达 (57.83±1.40) %，GSD 为 (1.87±0.01) %，优于压缩空气雾化器 [FPF (53.88±0.10) %，GSD (2.03±0.04) %]。低 GSD 值表明气溶胶的粒径分布更均一。产生上述结果的原因可能是振动网筛雾化器产生的气溶胶在吸入过程中保持了相对稳定，而压缩空气雾化器产生的气溶胶在气道内的惯性撞击和沉降行为更复杂，导致 FPF 降低。

综上所述，本研究制备的 **1** 脂质体在体外展现出良好的雾化稳定性和空气动力学特性，FPF 达 57%，具备作为吸入抗真菌制剂的基本性能特征。本研究从装置 - 制剂适配性的角度阐明了振动网筛雾化器的低剪切机制在维持脂质体结构稳定性方面的优势，为 **1** 脂质体吸入制剂的开发提供了数据基础，为纳米脂质吸入制剂的装置提供了选择依据，对肺部靶向递送系统的设计具有参考意义。但本研究仍存在一定的局限性。TEM 观察到雾化后的脂质体形态发生了变化，但未继续考察此种形态变化对体内药物释放和药效学的影响。此外，雾化装置参数的优化仍有待更深入的研究。

参考文献：

[1] Janssens I, Lambrecht B N, van Braeckel E. Aspergillus and the lung [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2024, **45**: 3-20.

[2] Wang X C, Mohammad I S, Fan L F, *et al*. Delivery strategies of amphotericin B for invasive fungal infections [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2021, **11** (8): 2585-2604.

[3] Munzen M E, Goncalves Garcia A D, Martinez L R. An update on the global treatment of invasive fungal infections [J]. *Future Microbiol*, 2023, **18** (15): 1095-1117.

[4] Gu W J, Andrews G P, Tian Y W. Recent Clinical Successes in liposomal nanomedicines [J]. *Int J Drug Discovery Pharmacol*, 2023, **2** (1): 52-59.

[5] 郭俊彦, 吴闻哲, 王健. 吸入制剂用于肺部感染性疾病的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2023, **54** (7): 993-1001.

[6] NeXstar Pharmaceuticals Inc. Amphotericin B liposome preparation: US46/925,195 [P]. 1999-10-12.

[7] Svirkin Y, Lee J, Marx R, *et al*. Amphotericin B release rate is the link between drug status in the liposomal bilayer and toxicity [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2022, **17** (4): 544-556.

[8] Peng S Y, Wang W H, Zhang R, *et al*. Nano-formulations for pulmonary delivery: past, present, and future perspectives [J]. *Pharmaceutics*, 2024, **16** (2): 161

[9] Liu Y Y, Mei Z H, Mei L, *et al*. Analytical method development and comparability study for AmBisome® and generic amphotericin B liposomal products [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, **157**: 241-249.

[10] Mathew Thevarkattil A, Yousaf S, Houacine C, *et al*. Anticancer drug delivery: investigating the impacts of viscosity on lipid-based formulations for pulmonary targeting [J]. *Int J Pharm*, 2024, **664**: 124591.