综述

脂质体肺部吸入给药研究进展

高 洁，张 琪，吴闻哲*
（中国医药工业研究总院药物制剂国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：近年来，载药脂质体肺部吸入给药因其独特的释药特点和临床意义得到广泛关注。本研究介绍了肺部吸入脂质体的优点，如减少药物对肺部的刺激性和延长药物滞留时间等。接着重点阐述了常用的脂质体制备技术（如交错流技术）和吸入方式，并对脂质体吸入制剂的上市和临床情况进行了简要介绍，以期为脂质体肺部吸入给药途径的研究提供文献支持。

关键词：吸入脂质体；肺部给药；交错流技术；制备方法；吸入装置
中图分类号：R944.9 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2022)07-0935-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.07.002

Progress of Liposomes for Pulmonary Drug Delivery

GAO Jie, ZHANG Qi, WU Wenzhe*
(*National Pharmaceutical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: In recent years, pulmonary inhalation of drug-loaded liposomes has attracted extensive attention due to its unique release characteristics and clinical values. This review introduces the advantages of inhaled liposomes, such as reducing the irritation of drugs to lung tissue and extending the retention time of drugs in the lung. Furthermore, the commonly used liposome preparation technologies (e.g., crossflow technology) and the inhalation methods are emphatically described. Then, the marketing and clinical situations of liposome inhalation preparations are briefly introduced. It is hoped to provide literature support for the study of the liposome pulmonary inhalation route for administration.

Key Words: inhaled liposome; pulmonary administration; crossflow technology; preparation method; inhalation device

小分子药物以溶液、混悬液或干粉的形式经口吸入，可在肺部快速达到有效的治疗浓度，且全身暴露较少，使其成为治疗呼吸系统疾病如慢性阻塞性肺疾病、哮喘、囊性纤维化、肺部感染的一种有效给药途径[1]。

然而，由于药物会快速从肺部清除，肺部暴露通常是短暂的：如硫酸沙丁胺醇（salbutamol sulphate，SS）吸入给药的肺部半衰期较短，需要每 4 ～ 6 h 重复给药以维持其支气管扩张效应[2]；Cayston®（氨曲南吸入溶液）每天给药 3 次，每次 75 mg，才能维持肺部药物浓度高于最低抑菌浓度（MIC）[3]。吸入高剂量药物会增大肺组织受到伤害的风险，频繁给药也会降低患者的依从性。

被脂质体包封的药物经患者吸入后，能在肺中持续释放而延长治疗时间、减少给药频率；并且，药物在肺中缓慢释放可降低对肺组织的刺激性[4—6]。本综述介绍了肺部吸入脂质体的优点，阐述了常用的脂质体制备技术，并对脂质体吸入制剂的上市和临床情况进行了简要介绍，以期为脂质体肺部吸入

收稿日期：2021-09-27
作者简介：高 洁(1998—)，女，硕士研究生，专业方向：肺部吸入给药。
通信作者：吴闻哲(1973—)，女，研究员，硕士生导师，从事经鼻及吸入给药研究。
E-mail：wuwenzhe@sina.com

给药途径的研究提供文献支持。

1　脂质体肺部吸入给药的优势

1.1　安全性较高

脂质体的组成成分与哺乳动物生物膜成分十分相似，因此大多数脂质体都具备良好的生物相容性和生物可降解性[7]。脂质体可作为患有呼吸窘迫综合征（respiratory distress syndrome，RDS）患者的表面活性剂替代疗法，例如 Survanta®（一种基于磷脂混合物的肺表面活性剂）可用于新生儿 RDS 的预防[8]。THOMAS 等评估了氢化大豆磷脂酰胆碱（HSPC）制备的脂质体在志愿者体内的短期安全性[9]。他们将 HSPC 脂质体混悬在磷酸盐缓冲液（PBS）中，制成 2 种剂量（15 和 150 mg/ml）的混悬液，分别雾化后吸入给药，持续 1 h。给药后 15 min 和 1、6 h 后检测，结果显示肺功能无变化；此外，未出现喉咙刺激、咳嗽等主观不良反应的报告。

1.2　延长药物肺部滞留时间

脂质体肺部给药后可形成储库，通过磷脂双分子层持续释放被包封的药物，从而达到长效缓释的效果[5]。HONMANE 等制备了 SS 脂质体吸入粉雾剂（liposomal salbutamol sulfate dry powder inhalation，SS-LDPI）[2]，其空气动力学质量中位径（mass median aerodynamic diameter，MMAD）为（3.49±0.12）μm、微细粒子分数（fine particle fraction，FPF）为（64.01±0.43）%；对 SS-LDPI 和 SS 的体外释放进行评估，以 pH 7.4 PBS 50 ml 为扩散介质，SS 释放率达到（95.70±0.13）%需 4 h，SS-LDPI 释放率达到（98.83±0.29）%需 14 h，说明 SS-LDPI 具有长效缓释的作用。

1.3　减少药物肺部刺激性和全身不良反应

脂质体除了能在肺部缓慢释放药物外，可降低药物对肺组织的刺激性。FAUVEL 等采用 MTT 法研究两性霉素 B 的盐及脂质体对人肺癌细胞（A549 细胞）的毒性[6]。结果显示：A549 细胞在 120 μmol/L 两性霉素 B 脱氧胆酸盐中暴露 24 h，细胞存活率为 50%；而在更高浓度（200 μmol/L）的两性霉素 B 脂质体（AmBisome®）中暴露 24 h 的细胞存活率高达 87%。

环孢素 A（cyclosporin A，CsA）口服（手术期间剂量 12 ～ 15 mg·kg^{-1}·d^{-1}，维持 1 ～ 2 周；逐渐减量至 5 ～ 10 mg·kg^{-1}·d^{-1}）或静脉（相当于口服剂量的 1/3）给药会导致肾毒性和肝毒性。WALDREP 等采用二月桂酰磷脂酰胆碱（1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine，DLPC）包封 CsA 制备了多室脂质体混悬液（每毫升含 CsA 5 mg，DLPC 37.5 mg），经 Aerotech Ⅱ雾化器递送，小鼠吸入 CsA 脂质体混悬液（相当于 CsA 25 mg）15 min，肺组织中检测到的 CsA 浓度为（5 000±1 470）ng/g，比肝和外周血中的 CsA 浓度分别高 18 和 104 倍，在肾脏和脾脏中则未检出 CsA，说明 CsA 脂质体吸入可降低 CsA 全身不良反应[10]。

综上所述，脂质体肺部给药的主要优势在于其良好的安全性、可延长药物在肺内释放时间以及治疗肺部疾病时减少肺部刺激性并减轻全身不良反应。

2　肺部吸入载药脂质体的制备技术

2.1　交错流技术

交错流技术是在有机相和水相相互扩散的过程中，利用磷脂溶解度的降低自发形成包封药物的脂质体。这种方法的关键参数是有机相和水相交错的停留时间以及交叉点的几何形状。脂质体形成后，可利用切向流过滤（TFF）等类似方法过滤除掉有机溶剂和游离药物，适合载药脂质体的大规模生产[11—13]。

2018 年在美国上市的阿米卡星脂质体吸入混悬液（商品名 Arikayce®）即通过分别制备硫酸阿米卡星溶液和含脂质的乙醇溶液并加热至 40 ℃，再分别以不同的流速从 Y 型接头两臂输注，混合流收集在预灭菌的反应器中。同时将 1.5%氯化钠水溶液引入反应器容器中，采用切向流过滤去除乙醇以及未包封的硫酸阿米卡星，浓缩得到硫酸阿米卡星脂质体[14]。流程示意图见图 1。

2.2　薄膜水化法

薄膜水化法是较早应用的脂质体制备技术，适用于脂溶性较好的药物。ZHU 等采用磷脂酰胆碱和胆固醇（6 ∶ 1）为载体，以薄膜水化法制备了叶酸偶联多西他赛（1 ∶ 25）脂质体（folic acid-conjugated docetaxel liposomes，LP-DTX-FA）[15]，

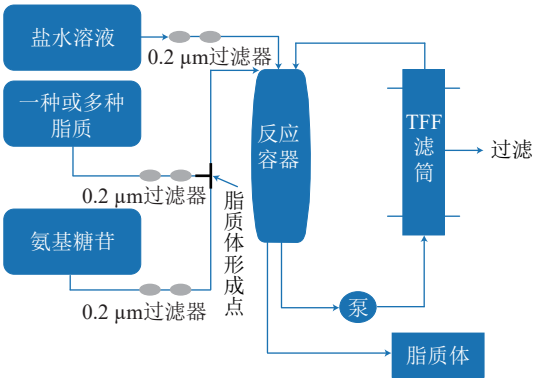


图 1 阿米卡星脂质体吸入混悬液的工业化生产流程示意图 [14]

Fig.1 Schematic Flow Chart of Industrial Production for Amikacin Liposome Inhalation Suspension[14]

所得脂质体平均粒径、ζ电位和包封率分别为346.80 nm、29.30 mV和99.50%。加入甘露醇和亮氨酸喷雾干燥，得到球形、表面光滑的吸入干粉。在体外释放研究中，LP-DTX-FA吸入干粉在pH 7.4 PBS中可持续释放50 h，累积释放率大于70%。

2.3 溶剂注入法

本法中较常用的溶剂为乙醇和乙醚[16]。LI等使用大豆磷脂酰胆碱（SPC）和胆固醇（6∶1）为载体，采用乙醇注入法制备了穿心莲内酯脂质体，随后减压除去乙醇，在冰水浴下超声5 min，经0.22 μm滤膜挤压，再使用甘露醇作冻干保护剂进行冷冻干燥[17]。所得脂质体的平均粒径和ζ电位分别为77.91 nm和－56.13 mV，冻干粉末的MMAD为4.87 μm、FPF为23.03%。

2.4 电喷雾技术

用于脂质体制备的电喷雾技术主要是将含有脂质的乙醇溶液置内针管中，同时将缓冲液添加到外层，向注射器施加电势，突破注射器尖端液体表面张力，使之成为泰勒锥，在自由电荷高度集中的锥形顶端可观察到具有高电荷密度的液体射流，射流不稳定，破碎成细颗粒，继而形成单分散颗粒（见图2）。该法的主要特点在于电喷雾技术制备脂质体过程中，液滴中的乙醇快速蒸发增强了脂质的水合作用[18—19]。COLLIER等采用电喷雾技术制备脂质体并加载多柔比星[20]，其粒径、形态和装载量不仅与薄膜水化法制品相似，还可节约总生产时间及延长体内释放时间。该技术可用于工业生产更稳定的脂质体，是一种大规模连续合成脂质体的方法。

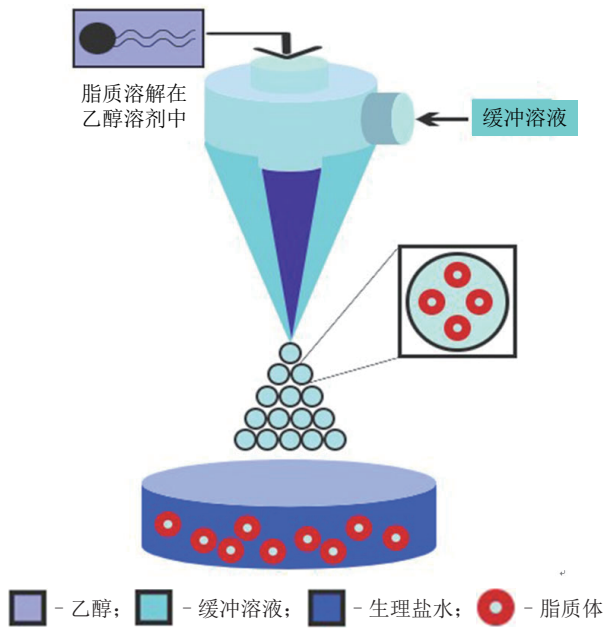


图 2 电喷雾技术制备脂质体示意图

Fig.2 Representative Illustration of the Electrospray Process for Preparing Liposomes

上述脂质体制备技术中较为常用的是薄膜水化法及乙醇注入法[4]，但这2种方法进行工业生产十分困难；电喷雾技术和交错流技术制备脂质体不仅可实现工业化生产，还可达到较高的载药量，是未来脂质体实现大规模生产的有效方式。吸入脂质体的常见制备方法及优缺点见表1[4]。

3 脂质体吸入给药的剂型和装置

可用于递送脂质体的吸入剂型有：压力定量气雾剂（pressurized metered dose inhalers，pMDIs）、软雾剂（soft mist inhalers，SMIs）、吸入干粉剂（dry powder inhalers，DPIs）和吸入混悬液（nebulizers）。前3种吸入制剂通常用于输送小剂量药物，而吸入混悬液可通过医用雾化器输送大剂量药物[21]。

3.1 pMDIs

pMDIs通常是利用抛射剂溶解磷脂并分散药物，患者吸入后在肺部水合形成脂质体。但由于氢氟烷烃是很差的磷脂溶解剂[22]，因此很少有研究

表 1　脂质体的主要制备方法及优缺点 [4]

Tab.1　Main Methods for Preparation of Liposomes and Their Advantages and Disadvantages [4]

制备方法	制品尺寸/nm	优点	缺点
薄膜水化法	100～1 000	简单，成熟	产率低，难以规模化生产
逆相蒸发法	100～1 000	包封效率高	有机溶剂残留，难以大规模生产
乙醇注入法	70～200	操作过程简单	重现性差，乙醇残留，粒径不均一
交错流技术	100～300	包封效率高，适合大规模生产，粒径均一	需要专业设备，条件参数多，需多次优化
电喷雾技术	100～500	连续制备，包封效率高	需要专业设备，条件参数多，需多次优化

选择使用 pMDIs 递送吸入脂质体制剂。

3.2　SMIs

SMIs 是一种手持式、无抛射剂、多剂量的新型吸入制剂，通过特定的给药装置产生 2 个预定角度的液体细射流，使这 2 个细射流相互碰撞产生薄雾 [23]。DESHPANDE 等制备了阳离子脂质体包封质粒 DNA，经美国 Aradigm 公司 AERx® 装置呈软雾递送，提高了 DNA 的稳定性 [24]。雾化前后脂质体粒径分别为 (362.1±186.5) 和 (379.7±193.3) nm，表明脂质体囊泡没有破裂、融合，在雾化过程中脂质体较稳定。但 SMIs 每次雾化药液量低于 50 μl，因此不适合需要大剂量药物治疗的肺部疾病（如恶性肿瘤、传染病等）[21]。

3.3　DPIs

脂质体混悬液贮存过程中磷脂易发生沉降，导致溶液的均匀性下降，如阿米卡星脂质体吸入混悬液是一种乳白色脂质体混悬液，在室温下的贮存时间为4周，而在2～8 ℃下有效期为9个月 [25]。因此，脂质体吸入制剂大多是将脂质体混悬液制成干粉，制备方法主要有喷雾干燥法、冷冻干燥法和喷雾冷冻干燥法 [26]。

CHOUGULE 等采用薄膜蒸发法制备氨苯砜脂质体［二棕榈酰磷脂酰胆碱（DPPC）和胆固醇的质量比为 7 ∶ 3］，加入乳糖和亮氨酸喷雾干燥得到吸入干粉，其中最优处方的 MMAD、几何标准差 (geometric standard deviation，GSD)、FPF 和发射剂量 (emitted dose，ED) 分别为 (2.2±0.1) μm、2.3±0.1、(75.6±1.6) % 和 (87±2) %，气溶胶性能优良 [27]。

GANDHI 等通过冷冻干燥将盐酸吉西他滨脂质体混悬液制成干粉制剂 [28]，海藻糖、L- 亮氨酸分别作为冻干保护剂和抗黏附剂，较优处方的 MMAD、GSD、FPF 和 ED 分别为 (3.91±0.1) μm、1.94±0.2、(56.12±4.38) % 和 (88.99±5.37) %。

YE 等采用超声波喷雾冷冻干燥将克拉霉素脂质体液体制剂制成吸入干粉，所得可吸入颗粒呈多孔球形，具备适宜 FPF(50%) [29]。

3.4　吸入混悬液及雾化装置

雾化递送脂质体的关键是保持脂质体在雾化过程中的稳定性，维持囊泡结构。囊泡破碎的程度取决于多种因素的相互作用，包括雾化前脂质体的大小和脂质组成、雾化器设计、雾化参数等。

液体雾化器有 3 种类型，即超声雾化器、振动网式雾化器、空气压缩式雾化器，它们对脂质体的破坏程度不同。其中，超声雾化器由于超声产生的能量往往会导致药液温度升高，使脂质体不稳定，因而可能会造成囊泡体积减小、脂质体聚集甚至融合 [30]，不适合递送脂质体混悬液。

对于空气压缩式雾化器，可以进行优化保持包封率的参数有：降低雾化液体的空气压力，保持液体温度低于磷脂的相转变温度（phase transition temperature，T_m），或使用高渗分散介质。在考察空气压力对脂质体雾化的影响时观察到，空气压力从 27 kPa 变化到 344 kPa，脂质体［HSPC 和二棕榈酰磷脂酰甘油（DPPG）物质的量之比为 9 ∶ 1］中包裹的亲水性标记物羧基荧光素（CF）的泄漏率直接从 1.3% 变化到 88.2% [31]。FINLAY 等制备的环丙沙星脂质体混悬液经 Hudson UpDraft Ⅱ ®(HUD) 和 DeVilbiss Permaneb®(DEV) 雾化器递送时，观察到脂质体囊泡破裂，雾化后的药物包封率仅为 8% 和 65% [32]。

振动网式雾化器的雾化过程相对温和，可能

会减少对水溶性药物脂质体的破坏；且振动网的孔径可定制，大孔径的振动网式雾化器可减轻对脂质体的剪切作用[21,33]。ELHISSI等评估了空气压缩式雾化器（Pari LC Plus）和定制的大孔径振动网式雾化器（Aeroneb Pro-8 μm）对SS脂质体雾化稳定性以及气溶胶性能的影响差异[34]。采用Pari LC Plus直接雾化该SS脂质体混悬液，药物泄漏率高达88%；而用Aeroneb Pro-8 μm雾化脂质体，药物泄漏率为63%。与Pari LC Plus相比，Aeroneb Pro-8 μm能降低对脂质体的破坏，提高雾化时脂质体的稳定性。

直接雾化吸入脂质体混悬液是相对简便的应用方式，不仅对初次研究吸入脂质体领域的制剂人员较友好，还符合相对简便、成本较低的工业化生产原则。但是，雾化期间剪切力对脂质体的破坏是研发这种剂型的难点，下面总结几点应对策略：①制备纳米级脂质体（即尺寸远小于气溶胶），小尺寸脂质体囊泡可存在于气溶胶内部，减少剪切次数以保护脂质体；②使用具有高T_m的磷脂（DPPC）及胆固醇制备脂质体；③优先选择振动网式雾化器，它的雾化机制更温和，利用超小的超声波振动和网式喷头产生气溶胶，还能避免大尺寸的气溶胶多次循环撞击挡板才能满足吸入粒径要求的情况。

4 脂质体肺部给药制剂的上市情况和临床现状

载药脂质体经肺吸入给药在治疗肺部疾病方面具有明显优势。美国Insmed公司研发的阿米卡星脂质体吸入混悬液是该领域首个上市产品。两性霉素B、环丙沙星、顺铂等脂质体吸入制剂正在临床试验阶段[35]，如表2所示。

4.1 阿米卡星脂质体吸入混悬液

阿米卡星脂质体吸入混悬液用于治疗鸟分枝杆菌复合群（*Mycobacterium avium* complex，MAC）引起的难治性非结核分枝杆菌（nontuberculous mycobacteria，NTM）肺病[36]。分枝杆菌会形成生物膜并在巨噬细胞内生存，使抗菌药几乎丧失治疗作用。阿米卡星对MAC和其他NTM临床分离株显示出强大的体外活性，在美国一项对462株连续临床分离的MAC菌株的研究中，阿米卡星对96.2%菌株的MIC小于32 μg/ml，对48.9%菌株的MIC小于8 μg/ml[37]。静脉注射阿米卡星肾毒性较大，而采用脂质体包裹阿米卡星经肺递送，可通过吞噬作用直接将药物递送至巨噬细胞，能促进靶向治疗并减少全身暴露[38—39]。

阿米卡星脂质体吸入混悬液中的脂质体呈电中性，采用DPPC和胆固醇（2∶1）制备，能保护带正电荷的阿米卡星免受痰液中带负电荷成分的影响；粒径小（300 nm）且均一，有利于有效穿透MAC生物膜。阿米卡星脂质体吸入混悬液通过Lamira雾化器（德国Pari GmbH）输送，在雾化过程中，70%的阿米卡星仍被包裹在脂质体中，30%的剂量以游离阿米卡星的形式释放[40]。

健康成人静脉注射硫酸阿米卡星（每日15 mg/kg），连续3个月后，c_{max}和$AUC_{0\to 24\,h}$分别为（55.3±16.9）μg/ml和（152.8±50.8）μg·h·ml^{-1}。感染MAC的患者每天吸入阿米卡星脂质体吸入混悬液590 mg，连续3个月后，平均血清c_{max}为2.8 μg/ml，$AUC_{0\to 24\,h}$为23.5 μg·h·ml^{-1}，这表明阿米卡星脂质体吸入混悬液有效降低了全身暴露量，有利于减轻

表2 吸入脂质体制剂的临床研究现状[35]

Tab.2 Clinical Research Situation of Inhaled Liposomes[35]

药物	适应证	脂质体组成	脂质体尺寸/nm	临床阶段	临床试验登记号
阿米卡星	囊肿性纤维化/分枝杆菌和非分枝杆菌感染	DPPC、胆固醇	250～300	Ⅰ，Ⅱ/Ⅱ，Ⅲ，Ⅳ	NCT00777296/ NCT03038178
两性霉素B	过敏性支气管肺曲霉病/肺移植中的真菌感染	HSPC、二硬脂酰磷脂酰胆碱(DSPC)、胆固醇	<100	Ⅱ/Ⅲ	NCT02273661/ NCT00177710
环丙沙星	非囊性纤维化支气管扩张	HSPC、胆固醇	80～100	Ⅲ	NCT01515007
顺铂	骨肉瘤转移	DPPC、胆固醇	—	Ⅰ，Ⅱ	NCT00102531
环孢素A	闭塞性细支气管炎/肺移植	DLPC	40～50	Ⅰ，Ⅱ	NCT01334892/ NCT01650545

全身不良反应[40—41]。

阿米卡星脂质体吸入混悬液能成功递送药物至囊性纤维化肺的感染部位并且维持持续释药，说明脂质体在雾化过程中是稳定的。这可能归结于3个因素：较小的脂质体尺寸（300 nm）、合适的磷脂成分（高T_m的DPPC及胆固醇增强了脂质体稳定性）和适宜的雾化器（定制孔径的振动网式雾化器）。

4.2 两性霉素B脂质体吸入混悬液

两性霉素B由于严重的肾毒性导致治疗窗口狭窄，限制了其临床应用。

AmBisome®是美国Astellas公司研发的两性霉素B脂质体制剂，用于静脉注射，系由DSPC、HSPC和胆固醇（物质的量比为0.8 ∶ 2 ∶ 1）包封两性霉素B组成[35]。与静脉注射途径相比，经肺吸入两性霉素B脂质体可直接靶向肺感染部位，在增加药物肺部暴露量的同时能较大限度降低全身毒性，因此Astellas公司正在研究采用两性霉素B脂质体吸入给药治疗过敏性支气管肺曲霉病（Ⅱ期；NCT02273661）[42]、侵袭性肺曲霉病（Ⅳ期；NCT00986713）[43]。

在一项大型安慰剂对照试验中，271名长期中性粒细胞减少患者随机接受每周2次雾化吸入两性霉素B脂质体（12.5 mg）或安慰剂的治疗；观察到吸入两性霉素B脂质体的患者侵入性肺曲霉病的发生率显著降低，并且制品毒性较小[44]。

4.3 环丙沙星脂质体吸入混悬液

口服或静脉注射环丙沙星，存在半衰期短和肺部药物浓度低等问题。Pulmaquin®由游离环丙沙星和环丙沙星脂质体（Lipoquin®）组成（质量比2 ∶ 5），药脂比为2.22，由LC Sprint雾化器递送，用于治疗支气管扩张合并慢性肺部感染铜绿假单胞菌的患者[45]。

单次静脉注射环丙沙星（35 mg/kg）后血清半衰期为1.90 h，每6 h给药1次，给药13次后血清半衰期为2.49 h。值得注意的是，在接受吸入脂质体治疗的患者痰液中，环丙沙星的浓度为口服治疗组的100倍[46]。除了缓释作用，Pulmaquin®还通过较大限度地减少与气道直接接触的游离刺激性抗菌药的剂量来改善耐受性。

4.4 顺铂脂质体吸入混悬液

美国FDA批准静脉注射顺铂用于治疗晚期卵巢癌、睾丸癌和膀胱癌，以及其他恶性肿瘤的治疗，包括非小细胞肺癌。但静脉注射顺铂存在剂量依赖性肾毒性，限制了临床应用[47]。

美国Transave公司采用DPPC（16 mg/ml）和胆固醇（7.5 mg/ml）制备顺铂脂质体，最终药物浓度为1 mg/ml，经LC Star雾化器（德国Pari公司）雾化。大鼠气管内灌注顺铂脂质体的结果显示，肺/肾药物浓度水平比相较于静脉注射顺铂高得多，这表明吸入给药有可能在减少药物肾暴露的同时达到治疗水平[48]。

在17例患者中进行了为期21 d的Ⅰ期剂量递增试验，在每天剂量达到48 mg/m^{2}的情况下，脂质体吸入组没有显示出剂量限制性毒性或其他严重不良反应[49]。

5 小结与展望

脂质体包载药物经口吸入，使药物在肺中缓慢释放，能够延长药物治疗时间、降低给药频率、减少药物对肺组织的刺激性和全身不良反应。相信随着首个可吸入脂质体药物阿米卡星脂质体吸入混悬液的上市，以及其他处于临床试验阶段的脂质体吸入药物的逐步开发，这种脂质体结合吸入技术疗法的优势和临床意义会越来越清晰。除了递送小分子药物，采用吸入脂质体技术进行基因治疗及制备吸入脂质体疫苗也可能成为新的前沿领域。

参考文献：

[1] PATTON J S, BYRON P R. Inhaling medicines: delivering drugs to the body through the lungs [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, **6**(1): 67-74.

[2] HONMANE S, HAJARE A, MORE H, *et al*. Lung delivery of nanoliposomal salbutamol sulfate dry powder inhalation for facilitated asthma therapy [J]. *J Liposome Res*, 2019, **29**(4): 332-342.

[3] CIPOLLA D, CHAN H K. Inhaled antibiotics to treat lung infection [J]. *Pharm Pat Anal*, 2013, **2**(5): 647-663.

[4] MEHTA P P, GHOSHAL D, PAWAR A P, *et al*. Recent

advances in inhalable liposomes for treatment of pulmonary diseases: concept to clinical stance [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, **56**: 101509.

[5] CUESTAS M L, DEVOTO T B, TOSCANINI M A, *et al*. Modeling and control of drug delivery systems [M]. Olney: Academic Press, 2021: 273-300.

[6] FAUVEL M, FARRUGIA C, TSAPIS N, *et al*. Aerosolized liposomal amphotericin B: Prediction of lung deposition, *in vitro* uptake and cytotoxicity [J]. *Int J Pharm*, 2012, **436**(1/2): 106-110.

[7] BULBAKE U, DOPPALAPUDI S, KOMMINENI N, *et al*. Liposomal formulations in clinical use: an updated review [J]. *Pharmaceutics*, 2017, **9**(2): 12.

[8] PAUL S, RAO S, KOHAN R, *et al*. Poractant alfa versus beractant for respiratory distress syndrome in preterm infants: a retrospective cohort study [J]. *J Paediatr Child Health*, 2013, **49**(10): 839-844.

[9] THOMAS D A, MYERS M A, WICHERT B, *et al*. Acute effects of liposome aerosol inhalation on pulmonary function in healthy human volunteers [J]. *Chest*, 1991, **99**(5): 1268-1270.

[10] WALDREP J C, ARPPE J, JANSA K A A, *et al*. Experimental pulmonary delivery of cyclosporin A by liposome aerosol [J]. *Int J Pharm*, 1998, **160**(2): 239-249.

[11] WAGNER A, VORAUER-UHL K, KATINGER H. Liposomes produced in a pilot scale: production, purification and efficiency aspects [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2002, **54**(2): 213-219.

[12] KIM S, KIM T, MURDANDE S. Sustained-release liposomal anesthetic compositions: US, 9205052B2 [P]. 2015-12-08.

[13] LI Z, BONI L T, MILLER B S, *et al*. High delivery rates for lipid-based drug formulations, and methods of treatment thereof: US, 7879351B2 [P]. 2011-02-01.

[14] 罗伯特·沃沙姆. 脂质体药物配制品的制造方法: 中国, 112584821A [P]. 2021-03-30.

[15] ZHU X J, KONG Y, LIU Q, *et al*. Inhalable dry powder prepared from folic acid-conjugated docetaxel liposomes alters pharmacodynamic and pharmacokinetic properties relevant to lung cancer chemotherapy [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2019, **55**: 50-61.

[16] 刘晓谦, 王锦玉, 仝 燕, 等. 脂质体制备技术及其研究进展[J]. 中国药学杂志, 2011, **46**(14): 1084-1088.

[17] LI M, ZHANG T T, ZHU L F, *et al*. Liposomal andrographolide dry powder inhalers for treatment of bacterial pneumonia via anti-inflammatory pathway [J]. *Int J Pharm*, 2017, **528**(1/2): 163-171.

[18] WU Y, DUONG A, LEE L J, *et al*. The delivery of nanoparticles [M]. London: IntechOpen, 2012: 223.

[19] DUONG A D, COLLIER M A, BACHELDER E M, *et al*. One step encapsulation of small molecule drugs in liposomes via electrospray-remote loading [J]. *Mol Pharm*, 2016, **13**(1): 92-99.

[20] COLLIER M A, BACHELDER E M, AINSLIE K M. Electrosprayed myocet-like liposomes: an alternative to traditional liposome production [J]. *Pharm Res*, 2017, **34**(2): 419-426.

[21] ELHISSI A. Liposomes for pulmonary drug delivery: the role of formulation and inhalation device design [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, **23**(3): 362-372.

[22] TIWARI D, GOLDMAN D, MALICK W A, *et al*. Formulation and evaluation of albuterol metered dose inhalers containing tetrafluoroethane(P134a), a non-CFC propellant [J]. *Pharm Dev Technol*, 1998, **3**(2): 163-174.

[23] 徐景娜, 周学海, 杨 敏, 等. 肺部吸入制剂的研究概况[J]. 药物评价研究, 2019, (12): 2305-2308.

[24] DESHPANDE D, BLANCHARD J, SRINIVASAN S, *et al*. Aerosolization of lipoplexes using AERx® pulmonary delivery system [J]. *AAPS PharmSci*, 2015, **4**(3): E13.

[25] Insmed Inc. Arikayce®(amikacin liposome inhalation suspension), for oral inhalation use: US prescribing information [EB/OL]. [2021-09-25]. https:// www. arikayce. com/. Accessed 5 Nov 2020.

[26] MISRA A, JINTURKAR K, PATEL D, *et al*. Recent advances in liposomal dry powder formulations: preparation and evaluation [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2009, **6**(1): 71-89.

[27] CHOUGULE M, PADHI B, MISRA A. Development of spray dried liposomal dry powder inhaler of dapsone [J]. *AAPS Pharmscitech*, 2008, **9**(1): 47-53.

[28] GANDHI M, PANDYA T, GANDHI R, *et al*. Inhalable liposomal dry powder of gemcitabine-HCl: formulation, *in vitro* characterization and *in vivo* studies [J]. *Int J Pharm*, 2015, **496**(2): 886-895.

[29] YE T T, YU J Q, LUO Q H, *et al*. Inhalable clarithromycin

liposomal dry powders using ultrasonic spray freeze drying [J]. *Powder Technol*, 2017, **305**: 63-70.

[30] LEUNG K K M, BRIDGES P A, TAYLOR K M G. The stability of liposomes to ultrasonic nebulization [J]. *Int J Pharm*, 1996, **145**(1/2): 95-102.

[31] CIPOLLA D, GONDA I, CHAN H K. Liposomal formulations for inhalation [J]. *Ther Deliv*, 2013, **4**(8): 1047-1072.

[32] FINLAY W H, WONG J P. Regional lung deposition of nebulized liposome-encapsulated ciprofloxacin [J]. *Int J Pharm*, 1998, **167**(1/2): 121-127.

[33] US FDA. Insmed Ltd. Amikacin liposome inhalation suspension: antimicrobial drugs advisory committee briefing materials [EB/OL]. [2021-09-25]. http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs /Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM61 5723. pdf.

[34] ELHISSI A M A, FAIZI M, NAJI W F, *et al*. Physical stability and aerosol properties of liposomes delivered using an air-jet nebulizer and a novel micropump device with large mesh apertures [J]. *Int J Pharm*, 2007, **334**(1/2): 62-70.

[35] PONKSHE P, FENG S, TAN C. Inhalable liposomes for treating lung diseases: clinical development and challenges [J]. *Biomed Mater*, 2021, **16**(5): 054101.

[36] SHIRLEY M. Amikacin liposome inhalation suspension: a review in Mycobacterium avium complex lung disease [J]. *Drugs*, 2019, **79**(5): 555-562.

[37] BROWN-ELLIOTT B A, IAKHIAEVA E, GRIFFITH D E, *et al*. *In vitro* activity of amikacin against isolates of *Mycobacterium avium* complex with proposed MIC breakpoints and finding of a 16S rRNA gene mutation in treated isolates [J]. *J Clin Microbiol*, 2013, **51**(10): 3389-3394.

[38] BROWN-ELLIOTT B A, NASH K A, WALLACE R J Jr. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2012, **25**(3): 545-582.

[39] WEERS J, METZHEISER B, TAYLOR G, *et al*. A gamma scintigraphy study to investigate lung deposition and clearance of inhaled amikacin-loaded liposomes in healthy male volunteers [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2009, **22**(2): 131-138.

[40] GRIFFITH D E, EAGLE G, THOMSON R, *et al*. Amikacin liposome inhalation suspension for treatment-refractory lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex (CONVERT): a prospective, open-label, randomized study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, **198**(12): 1559-1569.

[41] US FDA. Arikayce®(amikacin liposome inhalation suspension): US prescribing information [EB/OL]. [2021-09-25]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfdadocs/label /2018/20735 6s000 lbl. pdf.

[42] U.S. National Library of Medicine. Evaluation of a therapeutic strategy including nebulised liposomal amphotericin B (Ambisome®) in maintenance treatment of allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (cystic fibrosis excluded) (NEBULAMB) [EB/OL]. [2021-09-25]. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02273661?term=NCT02273661&rank=1.

[43] U.S. National Library of Medicine. Value of amphotericin B inhalation for prophylaxis of invasive pulmonary aspergillosis after renal transplantation [EB/OL]. [2021-09-25]. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00986713?term=NCT00986713&rank=1.

[44] RIJNDERS B J, CORNELISSEN J, SLOBBE L, *et al*. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, **46**(9): 1401-1408.

[45] CIPOLLA D, BLANCHARD J, GONDA I. Development of liposomal ciprofloxacin to treat lung infections [J]. *Pharmaceutics*, 2016, **8**(1): 6.

[46] BRUINENBERG P. Inhaled liposomal ciprofloxacin: once a day management of respiratory infections [C]// Respiratory drug delivery. River Grove: Davis Healthcare International Publishing, 2010.

[47] YAO X, PANICHPISAL K, KURTZMAN N, *et al*. Cisplatin nephrotoxicity: a review [J]. *Am J Med Sci*, 2007, **334**(2): 115-124.

[48] KOSMIDIS C, SAPALIDIS K, ZAROGOULIDIS P, *et al*. Inhaled cisplatin for NSCLC: facts and results [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(8): 2005.

[49] WITTGEN B P H, KUNST P W A, VAN DER BORN K, *et al*. Phase I study of aerosolized SLIT cisplatin in the treatment of patients with carcinoma of the lung [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, **13**(8): 2414-2421.