

纳米药物吸入制剂的研究进展

罗尹佳¹, 岳 霄¹, 赵紫玉^{1,2}, 张雪娟¹

1. 暨南大学药学院, 广东 广州 510632

2. 暨南大学生物活性分子与成药性优化全国重点实验室 天然生物活性分子与新药发现基础研究卓越中心, 广东 广州 510632

[摘 要] 纳米药物递送系统具有高比表面积、结构功能多样性、表面可修饰性等优势, 将其进一步构建为纳米药物吸入制剂, 可实现药物在肺部的精准递送, 提高药物的生物利用度, 增强疗效。目前用于呼吸系统疾病治疗的纳米药物吸入制剂主要有四类: 纳米药物吸入液体制剂制备工艺简单, 应用广泛, 但稳定性不足, 通过优化纳米载体结构、表面改性、分散介质优化和雾化装置改构可提高其雾化的稳定性; 纳米药物吸入气雾剂使用的抛射剂存在溶解纳米载体的风险, 且乙醇等助溶剂可导致递送效率下降, 亟需开发兼具热力学稳定性和具有理想递送效果的新型抛射剂以拓展其应用; 纳米药物吸入粉雾剂物理稳定性较好, 但肺部递送效率及固化过程中纳米药物稳定性欠佳制约了其临床应用, 通过共混辅料优化纳米团聚微粒再分散性、优化微米载体设计和创新制备工艺等手段有望增强其肺部递送效率; 相比之下, 纳米药物吸入软雾剂具有更柔和、更高效的雾化特性, 可有效维持纳米药物结构的完整性, 是纳米药物肺部递送的理想选择。本文综述了上述纳米药物吸入制剂的特点, 重点阐述了纳米药物递送系统与吸入制剂结合时遇到的挑战及解决方案, 以期后续纳米药物吸入制剂的开发提供参考。



[关键词] 纳米制剂; 药物控释材料; 吸入制剂; 呼吸系统疾病; 综述

[中图分类号] R943 **[文献标志码]** A

Advances in inhalable nano-formulations

LUO Yinjia¹, YUE Xiao¹, ZHAO Ziyu^{1,2}, ZHANG Xuejuan¹ (1. College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China; 2. State Key Laboratory of Bioactive Molecules and Druggability Assessment, Guangdong Basic Research Center of Excellence for Natural Bioactive Molecules and Discovery of Innovative Drugs, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

收稿日期(Received): 2024-12-01 修改返回日期(Revised): 2025-04-16 接受日期(Accepted): 2025-05-24 网络预发表日期(Online): 2025-07-03

基金项目(Funding): 广东省自然科学基金(2025A1515010639, 2024A1515010896)

第一作者(First author): 罗尹佳, 硕士研究生, 主要从事肺部药物递送系统的应用研究; E-mail: 18200598488@163.com; ORCID: 0009-0008-1775-8877

通信作者(Corresponding author): 张雪娟, 副教授, 硕士生导师, 主要从事新型药物制剂的基础和应用转化研究; E-mail: zhangxj0223@jnu.edu.cn; ORCID: 0000-0003-3330-3537

Corresponding author: ZHANG Xuejuan, E-mail: zhangxj0223@jnu.edu.cn, ORCID: 0000-0003-3330-3537

[**Abstract**] Nano-drug delivery systems offer significant benefits, including high specific surface area, structural and functional diversity, and surface modifiability. When formulated as inhalable nano-formulation, these can not only enable precise pulmonary drug delivery but also improve pulmonary bioavailability and enhance therapeutic efficacy. Currently, there are four types of inhalable nano-formulations for the treatment of respiratory diseases. Inhalable liquid preparations exhibit facile manufacturability and broad applicability yet demonstrate compromised stability during aerosolization. Through structure optimization, surface modification, dispersion medium optimization and device improvement, the atomization stability of nano-drug has been enhanced. Pressurized metered-dose inhalers loaded with nano-drugs face technical challenges: conventional propellants may dissolve nano-carriers, whereas co-solvents like ethanol compromise delivery efficiency. Thus, it is necessary to develop novel propellants that provide thermodynamic stability and optimal delivery performance. Nano-drug formulations in dry powder inhalers exhibit relatively favorable physical stability, however, pulmonary delivery efficiency and nanoparticles integrity during processing remain problematic. Pulmonary delivery efficiency can be improved by employing strategies such as blending excipients to promote the re-dispersibility of nanoparticle agglomerates, optimizing the design of microcarrier, and innovating preparation processes. In contrast, soft mist inhalers are an ideal option for pulmonary delivery of nano-drugs owing to their gentle and efficient atomization properties to maintain nano-drug integrity. This review summarizes the inhalable nano-formulations and focuses on challenges and proposed strategies encountered in integrating nano-drug delivery systems and inhalation drug delivery systems. It aims to provide references for the future development of inhalable nano-formulations.

[**Key words**] Nanoformulation; Controlled drug release materials; Inhalation preparations; Respiratory disease; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2025, 54(4): 511-521.]

[**缩略语**] 2019 冠状病毒病(coronavirus disease 2019, COVID-19); 脂质纳米粒(lipid nanoparticle, LNP); 信使 RNA(messenger RNA, mRNA); 小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)

近年来,慢性阻塞性肺病、哮喘和肺结核等呼吸系统疾病的全球发病率持续攀升,COVID-19 爆发和大流行使该类疾病的诊疗面临前所未有的社会负担^[1]。世界卫生组织数据显示,呼吸系统疾病威胁全球超十亿人的生命健康,其致死率位居全球前五位,是非自然死亡的主要诱因之一^[2]。开发安全有效的创新疗法以提升呼吸系统疾病的治疗效果已成为当前医学界的迫切需求。

纳米药物递送系统因其粒径范围大、颗粒形

状多、可表面修饰、载体材料丰富等特性已展现出广阔的应用前景^[3]。纳米级粒径赋予药物极高的比表面积,通过提供更多表面区域参与生物体系间的复杂理化反应,提升药物与靶点的结合效率^[4-5]。同时,研究者可通过精准调控纳米载体的结构,构建包载型或共载型多药系统,既能改善药物稳定性,又可实现协同治疗,增强药物的临床依从性^[6-7]。此外,纳米载体的表面可修饰特性使其能优化药代动力学过程以提升治疗效果,并

通过主动或被动靶向机制实现病灶部位的特异性药物递送^[8-9],为呼吸系统疾病的高效治疗提供了新的技术路径。

然而,纳米药物多为静脉注射给药,药物经体循环分布至全身,难以在肺部病灶达到有效治疗剂量^[10]。临床常采取增加剂量以提高肺部病灶的药物浓度,而大剂量给药易导致心脏毒性、胃肠道反应、过度免疫反应等剂量相关的不良反应^[11-13]。相比之下,吸入给药作为一种非侵入性的给药途径,可直接将药物递送至肺部,利用肺部肺泡表面积大、上皮屏障薄、局部酶活性低、毛细血管网丰富等生理条件,实现药物的高效吸收和渗透^[14-18]。同时,吸入给药具有无首过效应、肺部生物利用度高、用药剂量少、毒副作用小、起效迅速等优势,被视为治疗呼吸系统疾病的首选方式^[19-20]。若将纳米药物递送系统与吸入制剂“强强联合”,构建直达肺部病灶的纳米药物吸入制剂,不仅可实现药物在肺部病灶的精准递送,还能充分利用纳米药物的独特优势如改善药物溶解度、提高活性成分稳定性、调控药物释放行为、精准靶向细胞等,有望实现呼吸系统疾病的精准治疗^[21-23]。

近年来,大量学者深耕于纳米药物肺部递送领域(表1),然而纳米药物吸入制剂的产业化仍处于萌芽阶段,仅有阿米卡星脂质体吸入混

悬液(Arikayce[®],美国Insmmed公司)成功上市,进入临床试验阶段的品种美国也不足20个^[24-38],可见纳米药物吸入制剂产业化仍困难重重。本文综述了四类用于呼吸系统疾病治疗的纳米药物吸入制剂,重点阐述了纳米药物递送系统与吸入制剂结合时遇到的新挑战及其解决方案,以期为后续制剂开发提供参考。

1 纳米药物吸入液体制剂

吸入液体制剂是供雾化器用的液体制剂,通过雾化器产生连续供吸入用气溶胶的乳液、悬浮液或溶液^[39]。吸入液体制剂的制备工艺简单,仅借助雾化装置即可实现理想的肺部药物递送效果,是目前应用最为广泛的纳米药物吸入制剂^[40-41],已获批上市的Arikayce[®]即为纳米药物吸入液体制剂。基础研究证实,纳米药物递送系统与吸入液体制剂的联合应用具有改善药物释放行为^[42]、提高肺部生物利用度^[43]、增强肺部沉积效率^[44]等优势,在呼吸系统疾病治疗中展现出广阔前景。

尽管学界对纳米药物吸入液体制剂开展了广泛研究,其产业化进程仍受限于雾化过程中纳米药物稳定性不足的问题。雾化产生的高能高频振动、高能剪切力、空化效应、温度变化等均可能导致纳米药物聚集甚至结构破裂,进而引发药

物泄漏,造成纳米药物肺部递送效率不佳等问题^[45-46]。针对上述问题,研究者提出了纳米载体结构优化、纳米药物表面改性、分散介质优化和雾化装置改构四大策略。

1.1 纳米载体结构优化

为提高纳米药物吸入液体制剂的雾化稳定性,研究者通常会对纳米载体结构进行优化,如构建三维网络结构或调整处方组成。这些优化方法

表1 部分已上市或进入临床研究阶段的纳米药物吸入制剂
Table 1 Partial inhalable nano-formulations in market or clinical phase

药物名称	纳米粒	制剂类型	研发阶段	微细粒子分数(%)	参考文献
阿米卡星	脂质体	吸入液体制剂	上市	50.3~53.5	[24]
环丙沙星	脂质体	吸入液体制剂	Ⅲ期临床试验	—	[25]
环孢菌素A	脂质体	吸入液体制剂	Ⅲ期临床试验	—	[26]
曲前列尼尔	脂质体	吸入液体制剂	Ⅲ期临床试验	—	[27]
EXO-CD24	外泌体	吸入液体制剂	Ⅱ期临床试验	—	[28]
VX-522 mRNA	脂质纳米粒	吸入液体制剂	I/Ⅱ期临床试验	—	[29]
间充质干细胞	外泌体	吸入液体制剂	I期临床试验	—	[30]
伊洛前列素	脂质体	吸入液体制剂	I期临床试验	—	[31]
羟氯喹	脂质体	吸入液体制剂	I期临床试验	—	[32]
伯舒替尼	纳米晶	吸入粉雾剂	基础研究	40~60	[33]
奥拉帕尼	聚合物纳米粒	吸入液体制剂	基础研究	74.7±4.9	[34]
尼达尼布	纳米晶	吸入液体制剂	基础研究	>50	[35]
雷帕霉素	脂质纳米粒	吸入液体制剂	基础研究	44.1±5.1	[36]
mRNA	脂质纳米粒	吸入粉雾剂	基础研究	78.6±9.5	[37]
氨曲南	脂质纳米粒	吸入液体制剂	基础研究	56.2~65.7	[38]

—:无相关数据. EXO-CD24:以外泌体为载体,内含CD24蛋白的试验性药物;mRNA:信使RNA.

能够增强纳米药物的机械强度和空间位阻,有效抵御雾化过程中高能剪切力对纳米载体的结构破坏,减少纳米粒间的非特异性聚集,提升纳米药物的肺部递送效率。Wei等^[47]在LNP内部嵌入DNA超分子水凝胶,利用DNA水凝胶自组装形成的网络结构提高LNP的机械强度,以抵抗雾化的影响。该研究发现,传统LNP雾化后的粒径从92 nm增加至215 nm且脂质层解体,而水凝胶LNP雾化后的粒径几乎无变化且脂质膜结构仍保持完整。Lu等^[48]设计了一种由三维结构可电离脂质组成的LNP,其雾化后粒径和多分散性指数变化较传统二维结构的LNP明显降低;使用分子对接模拟实验证实三维结构的脂质具有更强的结构刚性,抵抗形变能力更强。Kim等^[49]研究发现,在LNP处方组成中引入聚乙二醇脂质,随着聚乙二醇化脂质含量增加,雾化后纳米粒的粒径更均一,包封的mRNA损失减少。聚乙二醇化脂质可通过形成空间位阻,增强纳米药物的空间位阻效应,在雾化过程中形成空间屏障,抑制雾化中纳米粒聚集^[49]。此外,不同于传统的脂质体或LNP设计,Jang等^[50]将mRNA搭载至脂质体外部,形成可电离脂质-mRNA复合物,保留完整的脂质双层结构,以抵抗雾化中高能剪切力的影响。结果显示,与传统LNP比较,该复合物雾化后理化性质无明显变化,结构稳定性更佳,更适合核酸药物的肺部递送。

纳米载体结构优化是提高纳米药物吸入液体制剂雾化稳定性的最直接策略,也是开发稳定的纳米药物的核心环节。LNP和脂质体凭借特有的脂质层保护作用,可有效减小雾化过程中高能剪切力损伤,可能是增强雾化稳定性的理想载体。

1.2 纳米药物表面改性

纳米药物的高表面能特性易导致储存和雾化过程中的颗粒聚集,不利于肺部递送。研究者提出,通过物理或化学手段调控纳米药物表面理化性质,如利用静电排斥作用抑制聚集,或在表面形成水化层减少颗粒间接触等策略,以增强其雾化稳定性^[49]。Liu等^[51]引入负电荷构建LNP表面静电斥力,明显提高了其雾化稳定性。Jiang等^[52]设计了一种由两性离子聚合物表面修饰的LNP,发现两性离子聚合物表面修饰相比传统聚乙二醇化脂质组成的LNP雾化后粒径变化更小、

雾化稳定性更高。这得益于两性离子聚合物的特殊结构,其局部高电荷密度可吸引大量水分子形成致密水化层,抵抗剪切过程中的纳米粒聚集。Beck-Broichsitter等^[53]研究发现,通过聚乙烯醇包覆聚合物纳米粒可增强纳米粒表面亲水性,形成水化层以抵抗雾化剪切力,雾化前后纳米粒形态一致、粒径未发生明显变化,且药物泄露不明显。

尽管表面修饰策略可调控纳米粒表面理化性质,有效抑制雾化过程中纳米粒聚集,提高雾化稳定性,但并非所有纳米载体表面均可进行修饰,研究者仍需深入探索并寻求更具普适性的解决方案。

1.3 分散介质优化

除了优化纳米药物外,调整分散介质的组成也能在纳米粒表面形成保护屏障,减少颗粒间的直接接触,抑制纳米粒聚集。为提高雾化稳定性,研究者常在分散介质中引入特定的稳定剂或调节处方pH值,如Bai等^[17]发现乙醇、丙二醇和泊洛沙姆等辅料有助于控制纳米粒的粒径增长,使包封率保持稳定,明显增强了雾化稳定性和肺部递送效率。Jiang等^[54]研究发现,支链聚合物与微酸性乙酸钠溶液缓冲体系可通过空间位阻与静电排斥的协同作用抑制LNP雾化聚集。该研究表明,支链聚合物因支链结构可提供比多糖和线性聚合物更强的空间位阻,有效减少LNP间的直接接触;低pH值环境可诱导LNP中可电离脂质质子化,增强颗粒表面静电排斥作用,改善雾化稳定性,避免纳米药物雾化时的形态变化。Jang等^[50]还发现,基于胶体稳定性理论(DLVO理论),分散介质离子浓度可明显影响雾化稳定性,离子浓度越高,雾化后粒径增加越大,与乙酸钠缓冲溶液比较,去离子水可减少粒径变化,有效保障雾化过程中纳米粒的稳定。

相比于其他策略,分散介质优化无需对纳米药物本身结构进行复杂改造,仅调整分散介质组成即可有效提高纳米药物雾化稳定性,适用于各个类型的纳米药物,制剂开发设计相对简单且普适性强,在制剂研发中更具优势。

1.4 雾化装置改构

雾化装置是指将药液分散成可吸入粒径的微小雾滴以便肺部吸入的药物递送装置^[55],常见类型包括喷射雾化器、超声雾化器和振动筛孔雾化

器三种。喷射雾化器临床应用广泛,但其产生的剪切力易导致纳米粒聚集,影响肺部递送效果。超声雾化器借助药物分子振动使液体界面破裂形成气溶胶,但剧烈振动和界面破裂过程易使纳米粒结构受损或聚集,稳定性欠佳,同样不适用于纳米药物肺部递送^[40]。相比之下,新一代雾化装置——振动筛孔雾化器,通过高频振动微孔筛网将药液细化成雾滴,振动频率低于超声雾化器,对纳米粒结构破坏小,被视为纳米药物吸入液体制剂雾化给药的更优装置^[53, 56]。Gonsalves等^[41]研究证实,振动筛孔雾化器的雾化过程对聚合物-脂质复合纳米粒的理化性质和治疗效果无明显影响。此外,Wang等^[57]设计出一种高频率、低功率的表面声波雾化平台,其通过降低雾化剪切力和热效应可有效保护生物大分子的结构完整性和生物活性。质谱分析显示,经表面声波雾化后的阳离子抗菌肽未发生结构变化,抗菌实验也证明其保留了良好的生物活性。同时,Kim等^[58]开发的新型微流控雾化平台实现了无剪切雾化,无需考虑雾化过程的影响,可实现 mRNA 的高效递送。

综上所述,雾化装置是纳米药物吸入液体制剂成功递送至肺部的关键因素。选择剪切温和的雾化装置,有助于保障纳米药物在肺部递送过程中的稳定性及疗效。目前,振动筛孔雾化器、表面声波雾化平台和微流控雾化平台等新型雾化装置在纳米药物递送方面的研究尚不充分,且研发和应用成本较高,一定程度上限制了其大规模应用。

2 纳米药物吸入软雾剂

吸入软雾剂是一种不含抛射剂的多剂量型液体吸入剂,可通过弹簧产生的机械力将药液雾化为 1~5 μm 的气溶胶供患者吸入^[59]。与传统吸入液体制剂比较,吸入软雾剂以其柔和的雾化过程著称,气溶胶释放速度缓慢,持续时间更长,对药物的破坏作用微弱,在纳米药物肺部递送方面展现出独特优势^[60]。Miao等^[46]研究发现,与使用振动筛孔雾化器的吸入液体制剂比较,吸入软雾剂雾化后 mRNA-LNP 的外貌形态、包封率以及转染效率均更优,充分证明吸入软雾剂在基因药物雾化递送中的卓越性能。Wang等^[61]采用吸入软雾剂递送载有 siRNA 的聚合物-脂质杂化纳米粒,结果表明吸入软雾剂的雾化过程未对纳米粒的粒径

分布产生明显影响。Klein等^[62]以钙黄绿素脂质体为模型,对比振动筛孔雾化器和吸入软雾剂的雾化过程对纳米粒的影响,结果表明吸入软雾剂在雾化过程中对脂质体破坏最小,药物损失量较振动筛孔雾化器减少了 90% 以上,更适宜递送剪切敏感的药物成分。

吸入软雾剂作为新兴吸入制剂,凭借弹簧机械力驱动雾化悬浮液,为患者提供了一种便携、易操作且肺部沉积率更高的给药方式^[63]。对于结构复杂、活性易受影响的纳米药物(如核酸药物、蛋白质药物),吸入软雾剂可有效保护纳米药物的外貌形态、理化性质、肺部递送效率等不受影响,确保其临床治疗效果得以充分发挥,为其肺部递送提供了一个高效且可靠的解决方案。

3 纳米药物吸入气雾剂

吸入气雾剂指含药的混悬液、乳液或溶液与适宜的抛射剂共同装封于具有一定压力和定量阀门系统的耐压容器中,使用时借助抛射剂的压力将内容物呈雾状物喷出,用于肺部吸入的制剂^[39]。吸入气雾剂递送纳米药物的过程与吸入液体制剂类似,但须额外添加抛射剂,与含药体系共封装于压力罐内。撤压阀门时,药液利用抛射剂汽化产生的能量雾化为可供吸入的微米级气溶胶^[64]。然而,吸入气雾剂使用的抛射剂如氢氟烷烃等均为有机溶剂,存在溶解纳米载体的风险,影响纳米药物的稳定性^[65]。为了提高纳米悬浮液的稳定性并增加药物在抛射剂中的溶解度,吸入气雾剂处方常添加乙醇作为助溶剂,但乙醇会降低吸入气雾剂的肺部递送效率。例如,Zhu等^[66]研究发现,随着吸入气雾剂中乙醇浓度升高,气溶胶粒径增大且微细粒子分数下降,导致肺部药物递送效率明显降低。针对抛射剂溶解纳米载体的风险及乙醇添加导致递送效率下降的问题,研究者们正积极探索创新的稳定策略。Huang等^[67]提出了一种创新性生物矿化策略,在脂质体表面包裹保护材料形成核-壳结构的纳米复合物,理论上可大幅提高吸入气雾剂的脂质体稳定性和肺部递送效率。Tan等^[68]制备了含胸腺五肽纳米粒的吸入气雾剂,发现正庚烷与桉叶的联合应用可明显增强纳米粒的储存稳定性,使胸腺五肽吸入气雾剂的稳定性延长至 6 个月。

目前,纳米药物吸入气雾剂相关研究仍相对

匮乏,尤其是关于抛射剂、助溶剂等关键组分对纳米药物递送效果的研究尚显薄弱。对于纳米药物吸入气雾剂而言,亟需开发一种兼具热力学稳定性和理想肺部递送效果的新型抛射剂。

4 纳米药物吸入粉雾剂

吸入粉雾剂指固体微粉化原料药物单独或与载体混合后,以胶囊、泡囊或多剂量贮库形式,采用特制的干粉吸入装置,由患者吸入至肺部的制剂^[39]。与吸入液体制剂、软雾剂和气雾剂比较,吸入粉雾剂以干粉形式实现纳米药物肺部递送,通过物理隔离作用减少纳米粒间直接接触,有效抑制纳米粒聚集,明显提高纳米药物的物理稳定性^[69-70]。

但是,人体呼吸系统特有的树枝状生理结构要求递送颗粒的空气动力学直径须控制在 $0.5\sim 5\ \mu\text{m}$ ^[59],因此,纳米药物需要团聚为微粒或借助微米级载体以调整粒径。此过程存在三大局限:①纳米团聚微粒因内聚力和黏附性增强,肺部沉积后难以再分散为纳米粒,导致生物利用度受限;②纳米药物粘附至微米载体表面进行肺部递送时,纳米药物须与载体分离才能再分散,而肺功能受损患者难以达到分离所需的高流速,导致肺部沉积效率欠佳;③制备过程涉及的干燥、冷冻等高能工艺易破坏纳米结构^[71]。针对上述挑战,研究者们从以下几方面展开了积极探索。

4.1 共混辅料优化纳米团聚微粒再分散性

纳米团聚微粒指由多个纳米粒相互团聚而形成的微纳米体系^[71],其肺部再分散能力是药效充分发挥的关键。传统制备方法(如喷雾干燥)会增强纳米团聚微粒的内聚力和粘附性,使其难以重新分散为纳米粒^[72]。为突破此局限,业界常采用共混辅料策略,即引入特定的辅料,促使团聚纳米粒间形成“桥”,从而改善再分散性能。

Cheow 等^[73]研究发现,未添加辅料的纳米团聚微粒在水中再分散性差,而甘露醇和聚乙烯醇的引入可明显提升其再分散能力。其中,聚乙烯醇因表面活性更强,冻干后均匀分布于纳米粒表面,有效减少纳米粒间接触,降低纳米粒聚集倾向,再分散性能更优。Malamatari 等^[74]进一步证实,与药物和辅料的物理混合物比较,纳米悬浮液中加入甘露醇(基质形成剂)和亮氨酸(分散增强剂)后进行喷雾干燥,纳米团聚微粒的再分散性和

雾化性能明显改善。Chan 等^[75]构建了可吸入紫杉醇纳米团聚微粒,并引入甲基纤维素作为喷雾干燥的分散增强剂和保护剂,结果显示,该体系可有效抵御干燥应力对纳米结构的破坏,展现出优良的再分散性能(再分散指数为 1.17 ± 0.02)和雾化性能[空气动力学直径为 $(1.69\pm 0.05)\ \mu\text{m}$,微细粒子分数为 $(70.89\pm 1.72)\%$],实现了纳米药物在肺部高效递送。

尽管辅料的引入可改善纳米团聚微粒的再分散性能,但其效能受辅料种类、工艺参数及纳米药物自身特性等多重因素调控。实际应用中须系统评估辅料的物理化学性质、肺部递送安全性及制备工艺兼容性,以优化纳米药物吸入粉雾剂的递送效率。

4.2 优化微米载体设计增加肺部沉积

由于纳米药物尺寸微小,单独吸入难以实现有效的肺部递送,因此常借助微米载体将其递送至肺部^[71, 76]。纳米药物黏附至载体表面递送时,需在载体表面解吸附后才能发挥药效,但这一解吸附过程依赖于患者吸气产生的高气流速度^[77]。呼吸系统疾病患者肺功能受损,通常难以实现解吸附所需的高气流速度,导致药物肺部沉积不佳。针对这一局限,研究者们优化微米载体设计,通过调整表面粗糙度或形貌,改变药物与载体间的黏附力,以增加肺部沉积。例如,Renner 等^[78]以玻璃珠为模型载体,经氢氟酸和碳化钙表面改性制得不同表面粗糙度的微米载体,结果显示,微米级粗糙度的载体表面空腔富集大量药物微粉,100 L/min 的高流速下仍难解吸附,与未改性的载体比较,其微细粒子分数降低 40.2%~50.1%;而纳米级粗糙度的载体表面因载体和药物间的接触面积减少,相互作用减弱更易解吸附,微细粒子分数提高 20.0%~38.1%,增加了肺部药物沉积。

多孔微米载体具有高孔隙率和比表面积大的特点,可提供大量药物黏附位点,其低密度特性可使空气动力学直径更小,有利于药物在肺部沉积^[79]。Craparo 等^[80]通过引入致孔剂碳酸氢铵,成功制备了多孔形貌载体,微粒孔隙率和孔径分别提升 1.6 倍和 1.57 倍,明显优化了其空气动力学性能。Wang 等^[81]采用薄膜冷冻干燥技术制备了负载 siRNA LNP 的多孔微粒,其比表面积达 $(19.34\pm 2.57)\ \text{m}^2/\text{g}$,约比传统喷雾干燥法提升了

20倍,有效促进了药物黏附和解吸附,明显提高了药物在肺部的沉积效率。

总之,通过调控微米载体的性质及形貌可有效提高纳米药物的肺部递送效率,从而增强疗效。但设计微米载体时须同步考虑纳米药物是否适配,以确保纳米药物吸入粉雾剂在肺部的高效递送,从而推动纳米药物吸入粉雾剂从实验室走向临床。

4.3 创新制备工艺保护纳米药物结构

虽然冷冻干燥、喷雾干燥、喷雾冷冻干燥等工艺在纳米药物吸入粉雾剂制备中广泛应用,但冷冻工艺和干燥工艺易破坏纳米药物结构的完整性,降低纳米药物肺部递送效率^[82-83]。具体而言,冷冻过程中冰晶的成核生长给纳米粒施加了破坏性机械应力,致使纳米药物结构破坏及泄露,影响纳米药物的稳定性^[84]。另外,干燥过程中溶剂的快速蒸发易引发毛细现象,导致纳米粒之间产生强烈的毛细管力,促使颗粒相互吸引并形成不可逆的聚集体,阻碍药物在肺部的有效递送^[85]。为应对该挑战,研究者致力于制备工艺的优化和创新。例如,Wan等^[86]结合原位热凝胶技术和喷雾干燥技术构建了负载伊曲康唑的纳米药物吸入粉雾剂,利用甲基纤维素凝胶化形成的网络屏障,有效抵御干燥应力对纳米药物的破坏,明显提升微粒的稳定性和再分散性。Ma等^[83]提出了一种新颖的制备技术——超临界反溶剂流化床包衣平台,通过使纳米粒均匀附着在流化基质表面,实现纳米粒的均匀分散,降低聚集风险。体外溶出实验结果表明,附着在基质表面的纳米粒与肺液接触时可实现即时释放(1 min内累积溶出度大于90%),展现出良好的肺部递送效果。

创新制备工艺不仅通过结构保护和分散控制解决了传统技术对纳米结构的破坏问题,还明显改善微粒的空气动力学和再分散性能。但是,目前超临界反溶剂流化床包衣平台等新技术的应用范围仍局限于小分子化学药物领域,对基因或蛋白质等易受损药物的工艺开发尚处于起步阶段,需进一步开展多类型药物适配性研究以拓展其产业化开发潜力。

5 结 语

纳米药物吸入制剂为呼吸系统疾病的精准治疗开辟了新的途径,但由于纳米药物与吸入制

剂结合时存在种种限制,目前真正用于临床的纳米药物吸入制剂寥寥无几。吸入液体制剂虽应用广泛,但雾化稳定性欠佳制约了其产业化,通过优化纳米载体结构、表面改性、分散介质优化及雾化装置改构,可有效抵御高能剪切力,提高纳米药物雾化稳定性。吸入气雾剂领域研究相对薄弱,迫切需要开发兼具热力学稳定性和安全性的新型抛射剂。吸入粉雾剂以干粉形式递送纳米药物,物理稳定性相对较好,但肺部递送效率及固化过程中纳米药物稳定性欠佳制约了其临床应用,共混辅料优化纳米团聚微粒再分散性、优化微米载体设计及创新制备工艺有望解决当前瓶颈,实现纳米药物高效肺部递送。相比之下,吸入软雾剂以其柔和高效的雾化特性,有效维持纳米药物结构完整性,可视为当前纳米药物肺部递送的最优方式。总而言之,纳米药物吸入制剂在提高药物疗效方面具有巨大潜力和优势,有望推动呼吸系统疾病传统治疗模式的变革。

本文附加文件见电子版。



志谢 研究得到广东省自然科学基金(2025A1515010639, 2024A1515010896)支持

Acknowledgements This study was supported by Natural Science Foundation of Guangdong Province (2025A1515010639, 2024A1515010896)

作者贡献 罗尹佳、岳霄、赵紫玉和张雪娟参与论文选题和设计或参与资料获取、分析或解释,起草研究论文或修改重要智力性内容。所有作者均已阅读并认可最终稿件,并对数据的完整性和安全性负责。具体见电子版

Author Contributions LUO Yinjia, YUE Xiao, ZHAO Ziyu and ZHANG Xuejuan participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work, or revising it critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the integrity and security of the data. See the electronic version for details

数据可用性 本研究未生成任何新数据集,所有分析数据均已公开,并已在文中明确标引

Data Availability This study did not generate any new datasets, all data analyzed are publicly available, and have

been properly cited

医学伦理 研究不涉及人体或动物实验

Ethical Approval This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2025. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献(References)

- [1] GBD 2019 Chronic Respiratory Diseases Collaborators. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990—2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 59: 101936.
- [2] World Health Organization. World health statistics 2024: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals[EB/OL]. (2024-05-21) [2024-11-29]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240094703>.
- [3] 周建平. 纳米技术在药物递送中的应用与展望[J]. *中国药科大学学报*, 2020, 51(4): 379-382.
ZHOU Jianping. Application and prospect of nanotechnology in the drug delivery system[J]. *Journal of China Pharmaceutical University*, 2020, 51(4): 379-382. (in Chinese)
- [4] AUGUSTINE R, HASAN A, PRIMAVERA R, et al. Cellular uptake and retention of nanoparticles: insights on particle properties and interaction with cellular components[J]. *Mater Today Commun*, 2020, 25: 101692.
- [5] SAW W S, UJIHARA M, CHONG W Y, et al. Size-dependent effect of cystine/citric acid-capped confeito-like gold nanoparticles on cellular uptake and photothermal cancer therapy[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 161: 365-374.
- [6] WANG Y, WU Y Y, LI K, et al. Ultralong circulating lollipop-like nanoparticles assembled with gossypol, doxorubicin, and polydopamine via π - π stacking for synergistic tumor therapy[J]. *Adv Funct Mater*, 2019, 29(1): 1805582.
- [7] LIU Y, LI K, WU Y, et al. PVA reinforced gossypolone and doxorubicin π - π stacking nanoparticles towards tumor targeting and ultralow dose synergistic chemotherapy[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(9): 3662-3674.
- [8] PARHIZ H, SHUVAEV V V, PARDI N, et al. PECAM-1 directed re-targeting of exogenous mRNA providing two orders of magnitude enhancement of vascular delivery and expression in lungs independent of apolipoprotein E-mediated uptake[J]. *J Control Release*, 2018, 291: 106-115.
- [9] LIU S, CHENG Q, WEI T, et al. Membrane-destabilizing ionizable phospholipids for organ-selective mRNA delivery and CRISPR-Cas gene editing[J]. *Nat Mater*, 2021, 20(5): 701-710.
- [10] WANG S, ZHOU H, MAO J, et al. Precision nanomedicine for pneumonocyte-targeting: emerging strategies and clinical prospects in refractory pulmonary disease therapy[J]. *Biomaterials*, 2025, 323: 123420.
- [11] ZHANG S, ZHAO X, XUE Y, et al. Advances in nanomaterial-targeted treatment of acute lung injury after burns[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 342.
- [12] BARENHOLZ Y. Doxil®—the first FDA-approved nano-drug: lessons learned[J]. *J Control Release*, 2012, 160(2): 117-134.
- [13] SANG Y B, KIM Y, LEE M A, et al. 677P Preliminary findings from a phase I, open-label, dose-finding study of SNB-101 in patients with advanced solid tumors[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S474.
- [14] WICKI A, WITZIGMANN D, BALASUBRAMANIAN V, et al. Nanomedicine in cancer therapy: challenges, opportunities, and clinical applications[J]. *J Control Release*, 2015, 200: 138-157.
- [15] PATTON J S. Mechanisms of macromolecule absorption by the lungs[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1996, 19(1): 3-36.
- [16] LEE H G, KIM D W, PARK C W. Dry powder inhaler for pulmonary drug delivery: human respiratory system, approved products and therapeutic equivalence guideline [J]. *J Pharm Investig*, 2018, 48(6): 603-616.
- [17] BAI X, CHEN Q, LI F, et al. Optimized inhaled LNP formulation for enhanced treatment of idiopathic pulmonary fibrosis via mRNA-mediated antibody therapy [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 6844.
- [18] YUE L, ZHANG X, ZHAO C, et al. Inhaled drug delivery: past, present, and future[J]. *Nano Today*, 2023, 52: 101942.
- [19] 金义光, 李 森. 肺部给药系统及其治疗肺部疾病的进展[J]. *国际药理学杂志*, 2015, 42(3): 289-295, 322.
JIN Yiguang, LI Miao. Pulmonary drug delivery systems and progress in their applications to lung disease treatment[J]. *Journal of International Pharmaceutical Research*, 2015, 42(3): 289-295, 322. (in Chinese)
- [20] LIU Q, GUAN J, QIN L, et al. Physicochemical properties affecting the fate of nanoparticles in pulmonary drug delivery[J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(1): 150-159.
- [21] JOSHI N. Can nanotechnology hit the spot in aerosol-based drug delivery for lung disorders?[J]. *Ther Deliv*, 2018, 9(4): 233-236.
- [22] 曹锦雪, 徐玉怡, 孙 婷, 等. 纳米技术在干粉吸入剂中的应用进展[J]. *中国药理学杂志(网络版)*, 2024, 22(2): 72-82.

- CAO Jinxue, XU Yuyi, SUN Ting, et al. Research progress of nanotechnology for dry powder inhaler in the lung[J]. **Chinese Journal of Pharmaceutics (Online Edition)**, 2024, 22(2): 72-82. (in Chinese)
- [23] ANDERSON C F, GRIMMETT M E, DOMALEWSKI C J, et al. Inhalable nanotherapeutics to improve treatment efficacy for common lung diseases[J/OL]. **Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol**, 2020, 12(1): e1586.
- [24] LI Z, PERKINS W, CIPOLLA D. Robustness of aerosol delivery of amikacin liposome inhalation suspension using the eFlow® technology[J]. **Eur J Pharm Biopharm**, 2021, 166: 10-18.
- [25] Aradigm Corporation. Phase 3 study with ciprofloxacin dispersion for inhalation in non-CF bronchiectasis (ORBIT-3)[EB/OL]. (2014-03-31)[2024-11-04]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01515007>.
- [26] Zambon SpA. Efficacy+safety of liposome cyclosporine A to treat bronchiolitis obliterans post single lung transplant (BOSTON-2) (BOSTON-2)[EB/OL]. (2019-03-29)[2024-11-04]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03656926>.
- [27] Liquidia Technologies, Inc. A phase 3 study to evaluate the safety and tolerability of L606 in subjects with PAH or PH-ILD[EB/OL]. (2021-08-01)[2024-11-05]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04691154>.
- [28] Nano24med. Safety and efficacy of EXO-CD24 in preventing clinical deterioration in patients with mild-moderate ARDS[EB/OL]. (2023-07-04)[2025-06-16]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05947747>.
- [29] Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A phase 1/2 study of VX-522 in participants with cystic fibrosis (CF) [EB/OL]. (2023-02-07)[2024-11-29]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05668741>.
- [30] Ruijin Hospital. A pilot clinical study on inhalation of mesenchymal stem cells exosomes treating severe novel coronavirus pneumonia[EB/OL]. (2020-02-15)[2024-11-04]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04276987>.
- [31] Pharmosa Biopharm Inc. Safety, tolerability and pharmacokinetics of L608 in healthy adults[EB/OL]. (2023-08-30)[2024-11-05]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05938946>.
- [32] Taiwan Liposome Company. The safety, tolerability, and pharmacokinetics of inhaled TLC19 in healthy volunteers[EB/OL]. (2020-10-08)[2024-11-05]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04697654>.
- [33] KUMAR M, JHA A, BHARTI K, et al. Fucoidan-based bosutinib nanocrystals for pulmonary drug delivery: solid state characterization and *in-vitro* assessment[J]. **Chem Phys Impact**, 2024, 8: 100644.
- [34] GOYAL M, TULSYAN G, KANABAR D D, et al. Poly vinyl pyrrolidone (PVP) based inhaled delivery carriers for olaparib for non-small cell lung cancer (NSCLC) treatment[J]. **J Drug Deliv Sci Technol**, 2023, 87: 104767.
- [35] ZHENG H, LI J, LEUNG S. Inhalable polysorbates stabilized nintedanib nanocrystals to facilitate pulmonary nebulization and alveolar macrophage evasion[J]. **Biomater Adv**, 2025, 166: 214084.
- [36] LANDH E, MOIR L M, GOMES DOS REIS L, et al. Inhaled rapamycin solid lipid nano particles for the treatment of Lymphangioleiomyomatosis[J]. **Eur J Pharm Sci**, 2020, 142: 105098.
- [37] OGAWA K, AIKAWA O, TAGAMI T, et al. Stable and inhalable powder formulation of mRNA-LNPs using pH-modified spray-freeze drying[J]. **Int J Pharm**, 2024, 665: 124632.
- [38] CHAUHAN G, SHAIK A A, SAWANT S S, et al. Continuously producible aztreonam-loaded inhalable lipid nanoparticles for cystic fibrosis-associated *pseudomonas aeruginosa* infections——development and *in-vitro* characterization[J]. **Biomater Adv**, 2025, 166: 214027.
- [39] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[M]. 2020年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 13-15. Chinese Pharmacopoeia Commission. **Pharmacopoeia of the People's Republic of China: Part IV**[M]. 2020 ed. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 13-15. (in Chinese)
- [40] PENG S, WANG W, ZHANG R, et al. Nano-formulations for pulmonary delivery: past, present, and future perspectives[J]. **Pharmaceutics**, 2024, 16(2): 161.
- [41] GONSALVES A, MENON J U. Impact of nebulization on the physicochemical properties of polymer-lipid hybrid nanoparticles for pulmonary drug delivery[J]. **Int J Mol Sci**, 2024, 25(9): 5028.
- [42] KRAFT W K, STEIGER B, BEUSSINK D, et al. The pharmacokinetics of nebulized nanocrystal budesonide suspension in healthy volunteers[J]. **J Clin Pharmacol**, 2004, 44(1): 67-72.
- [43] ROSSI I, SONVICO F, MCCONVILLE J T, et al. Nebulized coenzyme Q₁₀ nanosuspensions: a versatile approach for pulmonary antioxidant therapy[J]. **Eur J Pharm Sci**, 2018, 113: 159-170.
- [44] MENG Q F, TAI W, TIAN M, et al. Inhalation delivery of dexamethasone with iSEND nanoparticles attenuates the COVID-19 cytokine storm in mice and nonhuman primates[J]. **Sci Adv**, 2023, 9(24): eadg3277.
- [45] CHOW S F, WENG J, XUAN B, et al. How can the challenges faced by nanoparticle-based pulmonary drug formulations be overcome[J]. **Ther Deliv**, 2019, 10(2): 87-89.
- [46] MIAO H, HUANG K, LI Y, et al. Optimization of formulation and atomization of lipid nanoparticles for the inhalation of mRNA[J]. **Int J Pharm**, 2023, 640: 123050.
- [47] WEI X, LI Y, CHENG X, et al. Increase nebulization stability of lipid nanoparticles by integrating a DNA supramolecular hydrogel[J]. **ACS Macro Lett**, 2023, 12(6): 745-750.
- [48] LU A, XU Z, ZHAO Z, et al. Double braking effects of nanomedicine on mitochondrial permeability transition pore for treating idiopathic pulmonary fibrosis[J/OL].

- Adv Sci**, 2024, 11(47): e2405406.
- [49] KIM J, JOZIC A, LIN Y, et al. Engineering lipid nanoparticles for enhanced intracellular delivery of mRNA through inhalation[J]. **ACS Nano**, 2022, 16(9): 14792-14806.
- [50] JANG M, YEOM K, HAN J, et al. Inhalable mRNA nanoparticle with enhanced nebulization stability and pulmonary microenvironment infiltration[J]. **ACS Nano**, 2024, 18(35): 24204-24218.
- [51] LIU S, WEN Y, SHAN X, et al. Charge-assisted stabilization of lipid nanoparticles enables inhaled mRNA delivery for mucosal vaccination[J]. **Nat Commun**, 2024, 15(1): 9471.
- [52] JIANG A Y, LATHWAL S, MENG S, et al. Zwitterionic polymer-functionalized lipid nanoparticles for the nebulized delivery of mRNA[J]. **J Am Chem Soc**, 2024, 146(47): 32567-32574.
- [53] BECK-BROICHSITTER M, KLEIMANN P, GESSLER T, et al. Nebulization performance of biodegradable Sildenafil-loaded nanoparticles using the Aeroneb Pro: formulation aspects and nanoparticle stability to nebulization[J]. **Int J Pharm**, 2012, 422(1-2): 398-408.
- [54] JIANG A Y, WITTEN J, RAJI I O, et al. Combinatorial development of nebulized mRNA delivery formulations for the lungs[J]. **Nat Nanotechnol**, 2024, 19(3): 364-375.
- [55] ARI A, FINK J B. Recent advances in aerosol devices for the delivery of inhaled medications[J]. **Expert Opin Drug Deliv**, 2020, 17(2):133-144.
- [56] 温若譔, 胡兴硕, 解立新. 雾化吸入治疗的临床应用[J]. **中国实用内科杂志**, 2024, 44(12): 989-994.
WEN Ruoxuan, HU Xingshuo, XIE Lixin. Clinical application of aerosol inhalation therapy[J]. **Chinese Journal of Practical Internal Medicine**, 2024, 44(12): 989-994. (in Chinese)
- [57] WANG Y, REZK A R, KHARA J S, et al. Stability and efficacy of synthetic cationic antimicrobial peptides nebulized using high frequency acoustic waves[J]. **Biomicrofluidics**, 2016, 10(3): 034115.
- [58] KIM J, JOZIĆ A, BLOOM E, et al. Microfluidic platform enables shearless aerosolization of lipid nanoparticles for mRNA inhalation[J]. **ACS Nano**, 2024, 18(17): 11335-11348.
- [59] 史蒂芬·纽曼, 保拉·安德森, 彼特·拜伦, 等. 呼吸道药物递送的基本理论与实践[M]. 金方, 侯曙光, 译. 北京: 化学工业出版社, 2011: 302.
NEWMAN S, ANDERSON P, BYRON P, et al. **Respiratory drug delivery: essential theory & practice** [M]. JIN Fang, HOU Shuguang, trans. Beijing: Chemical Industry Press, 2011: 302. (in Chinese)
- [60] KOMALLA V, WONG C Y J, SIBUM I, et al. Advances in soft mist inhalers[J]. **Expert Opin Drug Deliv**, 2023, 20(8): 1055-1070.
- [61] WANG H, YUAN Y, QIN L, et al. Tunable rigidity of PLGA shell-lipid core nanoparticles for enhanced pulmonary siRNA delivery in 2D and 3D lung cancer cell models[J]. **J Control Release**, 2024, 366: 746-760.
- [62] KLEIN D M, POORTINGA A, VERHOEVEN F M, et al. Degradation of lipid based drug delivery formulations during nebulization[J]. **Chem Phys**, 2021, 547: 111192.
- [63] IWANAGA T, TOHDA Y, NAKAMURA S, et al. The respimat® soft mist inhaler: implications of drug delivery characteristics for patients[J]. **Clin Drug Investig**, 2019, 39(11): 1021-1030.
- [64] LAVORINI F, BUTTINI F, USMANI O S. 100 years of drug delivery to the lungs[J]. **Handb Exp Pharmacol**, 2019, 260: 143-159.
- [65] ZHOU Q T, TANG P, LEUNG S S Y, et al. Emerging inhalation aerosol devices and strategies: where are we headed?[J]. **Adv Drug Deliv Rev**, 2014, 75: 3-17.
- [66] ZHU B, TRAINI D, CHAN H K, et al. The effect of ethanol on the formation and physico-chemical properties of particles generated from budesonide solution-based pressurized metered-dose inhalers[J]. **Drug Dev Ind Pharm**, 2013, 39(11): 1625-1637.
- [67] HUANG Y, CHANG Z, GAO Y, et al. Overcoming the low-stability bottleneck in the clinical translation of liposomal pressurized metered-dose inhalers: a shell stabilization strategy inspired by biomineralization[J]. **Int J Mol Sci**, 2024, 25(6): 3261.
- [68] TAN Y, YANG Z, PAN X, et al. Stability and aerosolization of pressurized metered dose inhalers containing thymopentin nanoparticles produced using a bottom-up process[J]. **Int J Pharm**, 2012, 427(2): 385-392.
- [69] ANDERSON S, ATKINS P, BÄCKMAN P, et al. Inhaled medicines: past, present, and future[J]. **Pharmacol Rev**, 2022, 74(1): 48-118.
- [70] LIANG W, PAN H W, VLLASALI D, et al. Pulmonary delivery of biological drugs[J]. **Pharmaceutics**, 2020, 12(11): 1025.
- [71] CHAN H W, CHOW S, ZHANG X, et al. Inhalable nanoparticle-based dry powder formulations for respiratory diseases: challenges and strategies for translational research[J]. **AAPS PharmSciTech**, 2023, 24(4): 98.
- [72] ALHAJJ N, ZAKARIA Z, NAHARUDIN I, et al. Critical physicochemical attributes of chitosan nanoparticles admixed lactose-PEG 3000 microparticles in pulmonary inhalation[J]. **Asian J Pharm Sci**, 2020, 15(3): 374-384.
- [73] CHEOW W S, NG M L, KHO K, et al. Spray-freeze-drying production of thermally sensitive polymeric nanoparticle aggregates for inhaled drug delivery: effect of freeze-drying adjuvants[J]. **Int J Pharm**, 2011, 404(1-2): 289-300.
- [74] MALAMATARI M, SOMAVARAPU S, BLOXHAM M, et al. Nanoparticle agglomerates of indomethacin: the role of poloxamers and matrix former on their dissolution and aerosolisation efficiency[J]. **Int J Pharm**, 2015, 495(1): 516-526.
- [75] CHAN H W, ZHANG X, CHOW S, et al. Inhalable

- paclitaxel nanoagglomerate dry powders for lung cancer chemotherapy: design of experiments-guided development, characterization and *in vitro* evaluation[J]. **Int J Pharm**, 2024, 653: 123877.
- [76] PENG T, LIN S, NIU B, et al. Influence of physical properties of carrier on the performance of dry powder inhalers[J]. **Acta Pharm Sin B**, 2016, 6(4): 308-318.
- [77] SCHERLIEB R, BOCK S, BUNGERT N, et al. Particle engineering in dry powders for inhalation[J]. **Eur J Pharm Sci**, 2022, 172: 106158.
- [78] RENNER N, STECKEL H, URBANETZ N, et al. Nano- and microstructured model carrier surfaces to alter dry powder inhaler performance[J]. **Int J Pharm**, 2017, 518 (1-2): 20-28.
- [79] CHVATAL A, AMBRUS R, PARTY P, et al. Formulation and comparison of spray dried non-porous and large porous particles containing meloxicam for pulmonary drug delivery[J]. **Int J Pharm**, 2019, 559: 68-75.
- [80] CRAPARO E F, CABIBBO M, EMANUELE DRAGO S, et al. Inhalable polymeric microparticles as pharmaceutical porous powder for drug administration[J]. **Int J Pharm**, 2022, 628: 122325.
- [81] WANG J L, HANAFY M S, XU H, et al. Aerosolizable siRNA-encapsulated solid lipid nanoparticles prepared by thin-film freeze-drying for potential pulmonary delivery[J]. **Int J Pharm**, 2021, 596: 120215.
- [82] 李岩峰, 周振泽, 杨新意, 等. 吸入粉雾剂工程颗粒技术研究[J]. **药物评价研究**, 2019, 42(12): 2343-2347.
- LI Yanfeng, ZHOU Zhenze, YANG Xinyi, et al. Study on engineer particle technology of DPIs[J]. **Drug Evaluation Research**, 2019, 42(12): 2343-2347. (in Chinese)
- [83] MA Z, ZHANG X, PING L, et al. Supercritical anti-solvent-fluidized bed for the preparation of dry powder inhaler for pulmonary delivery of nanomedicine[J]. **Int J Pharm**, 2023, 648: 123580.
- [84] TRENKENSCHUH E, FRIESS W. Freeze-drying of nanoparticles: how to overcome colloidal instability by formulation and process optimization[J]. **Eur J Pharm Biopharm**, 2021, 165: 345-360.
- [85] SHRESTHA S, WANG B, DUTTA P. Nanoparticle processing: understanding and controlling aggregation[J]. **Adv Colloid Interface Sci**, 2020, 279: 102162.
- [86] WAN K Y, WENG J, WONG S N, et al. Converting nanosuspension into inhalable and redispersible nanoparticles by combined *in situ* thermal gelation and spray drying[J]. **Eur J Pharm Biopharm**, 2020, 149: 238-247.

[本文编辑 余方沈洁]

· 学术动态 ·

基于矿物压力融合机制的长效药物制剂平台

2025年6月10日,浙江大学药学院、浙江大学金华研究院、先进药物递释系统全国重点实验室顾臻教授团队与浙江大学基础交叉研究院和化学系的唐睿康教授、刘昭明研究员团队合作在《自然·癌症》(*Nature Cancer*)上发表了最新研究成果论文“Long-acting IL-2 release from pressure-fused biomineral tablets promotes antitumor immune response”(DOI: 10.1038/s43018-025-00993-4)。该研究发明了一种压力诱导结构融合的无机矿物免疫治疗片剂,通过施加外部压力(2 GPa),实现无机矿物颗粒无缝融合,解决了传统压片工艺因其无法消除颗粒间空隙导致的药物释放不可控问题,实现了细胞因子药物长效精准释放。该制剂在小鼠皮下黑色素肿瘤复发模型、黑色素肿瘤远端未治疗模型、原位胰腺肿瘤模型和原位胰腺转移肿瘤模型中均展现出优异的抗肿瘤效果。

受生物体利用无定形前驱体颗粒融合产生具有连续结构矿物骨架行为的启发,研究人员通过增加外部压力至2 GPa,诱导无机矿物颗粒边界消失,形成均匀连续的矿物界面,有效抑制突释效应。与瘤内直接注射细胞因子药物比较,瘤内植入矿物片剂展现出显著的疗效优势和生物安全性。在小鼠皮下黑色素肿瘤复发模型中,单次植入优化后矿物片剂,60%的小鼠未发生肿瘤复发。在小鼠黑色素肿瘤远端未治疗模型中,单次植入优化后矿物片剂,肿瘤微环境内树突细胞和T淋巴细胞含量增加,67%的小鼠未发生肿瘤复发。在片剂治疗3个月后,小鼠依旧展现出优异的免疫保护作用。在小鼠原位胰腺肿瘤和胰腺转移肿瘤模型中,矿物片剂联合临床一线药物程序性死亡受体1制剂能有效抑制肿瘤的生长,显著延长小鼠生存期。

浙江大学药学院韩金鹏博士、苏州大学王慎强教授和浙江大学化学系方威风博士研究生为论文第一作者。研究得到国家重点研发计划、国家自然科学基金、浙江省“尖兵”“领雁”研发攻关计划和中国博士后科学基金等支持。