

环酯红霉素纳米晶的大鼠肺部喷雾给药药动学研究

张路丹^{1,2}, 卢 鹏^{1,2}, 皮佳鑫^{1,2}, 闫宏丽^{1,2}, 张 瀛^{1,2}, 谢佳蓉^{1,2}, 刘志东^{1,2}

1. 天津中医药大学 中医药研究院, 天津 301600

2. 天津中医药大学 现代中药发现与制剂技术教育部工程中心, 天津 301600

摘要: 目的 研究环酯红霉素纳米晶肺部给药的药动学, 考察其肺部给药特点。方法 建立液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 法检测环酯红霉素血药浓度, 并进行专属性、精密度、准确度和稳定性、提取回收率考察; SD大鼠随机分为3组, 分别以15 mg/kg iv 环酯红霉素注射液、肺部喷雾给予环酯红霉素原料药和环酯红霉素纳米混悬液, 于给药后0.033、0.083、0.167、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8 h眼眶取血, 检测大鼠血浆中环酯红霉素的含量, 评价纳米晶对环酯红霉素肺部给药药动学、生物利用度的影响。结果 色谱柱为ACQUITY UPLC HSS T3 1.8 μm (100 mm $\times$ 2.1 mm); 流动相为5 mmol/L 乙酸铵溶液 (0.02% 甲酸)-甲醇 (0.02% 甲酸) (85:15); 体积流量0.3 mL/min; 采用电喷雾离子源 (ESI), 正离子模式多反应监测 (MRM), 建立的LC-MS/MS分析方法符合方法学要求。环酯红霉素以15 mg/kg iv 给药后, 达峰时间为0.03 h, C_{max} 为 $(2148.22 \pm 448.5) \text{ ng/mL}$, AUC_{0-4} 为 $(660.21 \pm 96.47) \text{ h} \cdot \mu\text{g/mL}$ 。环酯红霉素原料药肺部给药后, 达峰时间为0.09 h, 与iv给药相当, 而 C_{max} $(231.54 \pm 177.19) \text{ ng/mL}$ 和 AUC_{0-4} $(29.37 \pm 27.08) \text{ h} \cdot \mu\text{g/mL}$ 较iv组显著降低 ($P < 0.05$), 其绝对生物利用度仅为3.72%。纳米晶肺部给药后, 达峰时间为0.14 h, 与原料药iv给药相比显著延长 ($P < 0.05$); 纳米晶肺部给药的 C_{max} 为 $(1958.34 \pm 1209.41) \text{ ng/mL}$, AUC_{0-4} 为 $(773.11 \pm 473.49) \text{ h} \cdot \mu\text{g/mL}$, 均与iv给药相当, 而显著高于原料药肺部给药 ($P < 0.05$); 其绝对生物利用度为117.10%。结论 大鼠肺部给药环酯红霉素纳米晶后可明显提高环酯红霉素的生物利用度, 提示纳米晶用于肺部制剂的可行性。

关键词: 环酯红霉素; 纳米晶; 肺部喷雾; 液相色谱-串联质谱; 药动学; 生物利用度

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 04-0762-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.04.013

Pharmacokinetics of erythromycin cyclic 11, 12-carbonate nanocrystals pulmonary administration

ZHANG Ludan^{1,2}, LU Peng^{1,2}, PI Jiaxin^{1,2}, YAN Hongli^{1,2}, ZHANG Ying^{1,2}, XIE Jiarong^{1,2}, LIU Zhidong^{1,2}

1. Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301600, China

2. Engineering Center of Modern Chinese Medicine Discovery And Preparation Technology, Ministry of Education, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301600, China

Abstract: Objective Investigate the pharmacokinetics of erythromycin cyclic 11, 12-carbonate nanocrystals for pulmonary administration and investigate the characteristics of pulmonary administration. **Methods** A liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method was established for the determination of erythromycin cyclic 11, 12-carbonate in human plasma, the specificity, precision, accuracy and stability, extraction recovery were investigated. SD rats were injected 15 mg/kg of erythromycin cyclic 11, 12-carbonate. At the same time, 15 mg/kg of pure drug and nanocrystals were delivered by the lungs. Blood was taken from the orbit at 0.033, 0.083, 0.167, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8 h after administration, and the level of erythromycin cyclic 11, 12-carbonate content in the rat plasma was measured. By analyzing the pharmacokinetics, the bioavailability improvement of erythromycin cyclic 11, 12-carbonate nanocrystals for pulmonary administration was evaluated. **Results** The chromatographic column was ACQUITY UPLC HSS T3 1.8 m (100 mm $\times$ 2.1 mm); the mobile phase was 5 mmol/L ammonium acetate solution (0.02% formic acid) - methanol (0.02% formic acid) (85:15); volume flow 0.3 mL/min; electrospray ion source (ESI), positive ion mode multi reaction monitoring (MRM). The methodology tests of LC-MS/MS was all for compliance with the test requirements. The peak time was 0.03 h, C_{max} was $(2148.22 \pm 448.5) \text{ ng/mL}$, AUC_{0-4} was $(660.21 \pm 96.47) \text{ h} \cdot \mu\text{g/mL}$ of erythromycin cyclic 11, 12-carbonate iv group. After lung administration, the peak time of erythromycin cyclamate was 0.09 h,

收稿日期: 2019-12-26

第一作者: 张路丹, 研究方向为药剂学。E-mail: 1358034527@qq.com

which was equivalent to iv administration. $C_{\max}$ (231.54 ± 177.19) ng/mL and AUC_{0-4} (29.37 ± 27.08) h· μ g/mL were significantly lower than those in iv administration group ($P < 0.05$), and its absolute bioavailability was only 3.72%. After erythromycin cyclic 11, 12-car-bonate nanocrystals lung administration, the peak time was 0.14 h, which was significantly longer than that of iv administration ($P < 0.05$); the $C_{\max}$ and AUC_{0-4} of lung administration were ($1\ 958.34 \pm 1\ 209.41$) ng/mL and (773.11 ± 473.49) h· μ g/mL, which were equivalent to iv administration, but significantly higher than API of lung administration ($P < 0.05$); the absolute bioavailability was 117.10%. **Conclusion** After pulmonary administration in rats, the bioavailability of erythromycin cyclic 11, 12-car-bonate nanocrystals can be significantly improved, suggesting the feasibility of erythromycin cyclic 11, 12-car-bonate for pulmonary preparations.

Key words: erythromycin cyclic 11, 12-car-bonate; nanocrystals; pulmonary administration; LC-MS/MS; pharmacokinetics; bioavailability

环酯红霉素是一种新型红霉素衍生物,对革兰阳性菌和厌氧菌具有较强的抗菌活性,在临床中多应用于治疗咽炎、细菌性肺炎等^[1],但其开发应用受到溶解度、生物利用度和药物体内分布等情况的影响,无法进一步拓展应用。纳米晶通常是指粒径在1 μ m以下的晶体粒子,往往特指粒径在200~500 nm的晶体粒子,能够改善药物溶解度并提高生物利用度。本实验主要研究环酯红霉素纳米晶在大鼠肺部的药动学,通过比对纳米制剂和原料药的绝对生物利用度来评价纳米晶对药物生物利用度的影响。

1 材料

1.1 主要仪器

液质联用仪(美国Agilent公司,1290型高效液相色谱仪、6460型三重四级杆质谱仪,MassHunter工作站);涡旋混合仪(S0220-230V-EU,美国Labnet公司);十万分之一天平(XP205,瑞士Mettler-Toledo公司);通用台式离心机(ST16R,美国Thermo公司);超纯水机(Millipore-Q)。

1.2 药物及主要试剂

环酯红霉素(华润双鹤药业股份有限公司,批号A110515X002);罗红霉素(ROC,上海源叶生物科技有限公司,批号Y27M6C1,质量分数 $\geq 98\%$);泊洛沙姆407(P407,德国BASF股份公司,批号115982);水溶性维生素E(TPGS,德国BASF股份公司,批号VS150918);甲酸(美国Fluka公司,色谱纯);甲醇[飞世尔科技(中国)有限公司,色谱纯];去离子水自制。

1.3 动物

SD大鼠18只,体质量约300 g,雌雄各半,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号SCXX(京)2016-0006。

2 方法和结果

2.1 环酯红霉素纳米晶的制备

采用高压均质法制备环酯红霉素纳米晶^[2]。以

粒径和粒径分散指数(PDI)为评价指标,考察均质压力、循环次数、稳定剂的种类和用量,确定环酯红霉素纳米晶处方的制备工艺。

称取适量环酯红霉素,混悬于溶有相应比例的TPGS和P407的水相中,高速剪切机预分散后,全部转移至高压均质机中,加压均质得到环酯红霉素纳米混悬液。向环酯红霉素纳米混悬液中加入相应比例甘露醇,待甘露醇完全溶解后,-80 $^{\circ}$ C预冻24 h,转入冷冻干燥机中冷冻干燥24 h,即得环酯红霉素纳米晶体冻干粉。经该方法制备的纳米晶粒径小于500 nm且分布均匀。

2.2 溶液配制

2.2.1 对照品储备液的配制 精密称定环酯红霉素对照品25.35 mg,加甲醇溶解稀释定容于25 mL量瓶中,得最终质量浓度为1.014 mg/mL的环酯红霉素对照品储备液,4 $^{\circ}$ C低温保存备用。

2.2.2 ROC内标工作液的配制 精密称定ROC对照品25.31 mg,加甲醇溶解稀释定容于25 mL量瓶中,得最终质量浓度为1.012 4 mg/mL的ROC对照品储备液,4 $^{\circ}$ C低温保存备用。

2.3 血浆样品处理方法

取血浆100 μ L,加入干净离心管中,加入内标溶液(100 ng/mL的ROC甲醇溶液)300 μ L,涡旋混合3 min,12 000 r/min离心10 min,取上清至干净离心管中,氮气吹干,用100 μ L甲醇复溶,涡旋混合3 min,12 000 r/min离心10 min,吸取上清液5 μ L,进样测定血浆中环酯红霉素的含量。

2.4 色谱条件和质谱参数

色谱柱ACQUITY UPLC HSS T3 (100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.8 μ m);流动相:5 mmol/L乙酸铵溶液(0.02%甲酸)-甲醇(0.02%甲酸)(85:15);体积流量0.3 mL/min;进样量5 μ L;进样室温度4 $^{\circ}$ C。

采用电喷雾离子源(ESI),正离子模式多反应监测(MRM)。具体质谱参数见表1。

表1 质谱参数

Table 1 Mass parameters

化合物	模式	离子源	裂解电压/V	MS1→MS2	碰撞能/eV
ROC	MRM	ESI ⁺	80	838.0→158.0	40
环酯红霉素	MRM	ESI ⁺	80	761.0→158.0	43

2.5 专属性考察

取大鼠空白血浆、空白血浆+环酯红霉素和给药血浆各100 μL,按“2.3”项方法处理进样。在该分析条件下,环酯红霉素和内标的保留时间分别为1.427、1.441 min,在相应保留时间处无干扰峰,说明该方法专属性良好,见图1。

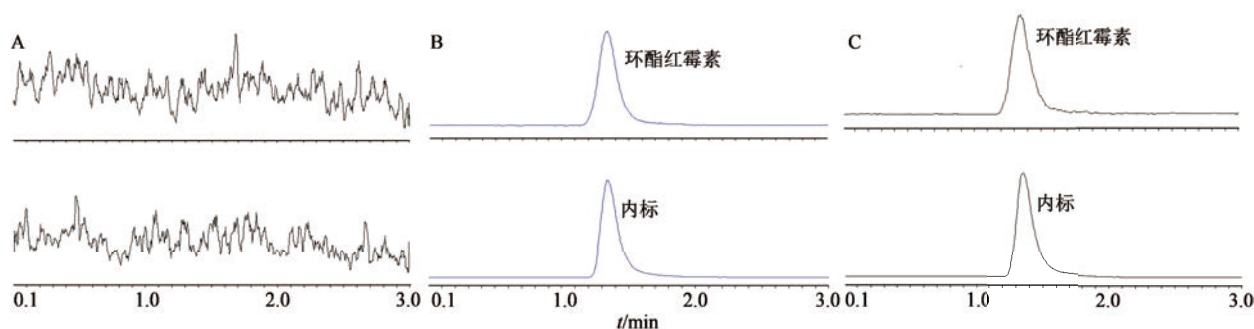


图1 空白血浆(A)、空白血浆+环酯红霉素(B)、给药血浆(C)HPLC色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of blank plasma (A), blank plasma + erythromycin cyclamate (B), and administered plasma (C)

2.6 线性考察

取环酯红霉素对照品储备液,精密移取适量,以甲醇稀释,得环酯红霉素质量浓度分别为1.014、5.070、50.700、202.800、507.000、811.200、1 014.000、2 028.000 ng/mL的线性溶液。分别吸取线性溶液100 μL,加入离心管中,氮气吹干。取大鼠空白血浆,加入离心管中,涡旋复溶,按“2.3”项方法处理进样。以待测物峰面积与内标峰面积比值为纵坐标,以待测物浓度为横坐标,进行线性回归,计算相关系数。在1.01~2 028 ng/mL线性良好,线性方程和回归系数分别为 $y=0.078\ 768\ x+0.000\ 433\ 6$, $r=0.998\ 8$ 。

2.7 精密度、准确度和稳定性试验

将质量浓度为10.14、202.80、1 622.40 ng/mL的环酯红霉素标品溶液加入空白血浆中经处理后进样,每天进样3批,连续进样3 d,带入标准曲线计算浓度,进行精密度、准确度和稳定性(室温放置6 h、冻融3次、4℃放置24 h及-20℃储存30 d)考察。结果显示,低、中、高浓度样品日内RSD分别为4.09%、7.26%、4.77%,日间RSD分别为5.01%、1.96%、3.43%,精密度和准确度均符合生物样品检测标准。

样品稳定性测定结果详见表2。结果显示,血样室温放置6 h、冻融3次、4℃放置24 h及-20℃储存30 d后处理进样,测定结果 $RE<7.64\%$,说明在上述条件下样品稳定。

表2 稳定性试验结果(n=6)

Table 2 Result of stability experiment (n=6)

环酯红霉素/(ng·mL ⁻¹)	RE/%			
	室温放置6 h	冻融3次	4℃放置24 h	-20℃储存30 d
10.14	4.79	-3.89	3.08	-4.92
202.80	3.22	3.70	2.13	2.37
1 622.40	-6.98	5.56	-7.64	6.66

2.8 提取回收率考察

精密移取质量浓度为10.14、101.4、1 622.4 ng/mL的环酯红霉素对照品溶液各100 μL,至干净的离心管中,氮气吹干。取大鼠空白血浆,加入离心管中,涡旋复溶,得不同浓度的血浆样品质控溶液,按“2.3”项方法处理进样,标记峰面积为A;取同一样品的空白血浆100 μL,加入干净离心管中,加入内标工作液(101.24 ng/mL的ROC甲醇溶液)300 μL,涡旋混合3 min,12 000 r/min离心10 min,取上清至干净离心管中,氮气吹干,用100 μL 10.14、101.4、1 622.4 ng/mL的环酯红霉素对照品溶液复溶,涡旋混合3 min,12 000 r/min离心10 min,吸取上清液5 μL,进样,峰面积标记为B,提取回收率为A/B。

结果显示,低、中、高质量浓度样品提取回收率分别为 $(80.27\pm2.82)\%$ 、 $(84.00\pm6.65)\%$ 、 $(80.82\pm5.52)\%$,符合相关生物样品检测标准。

2.9 药动学研究

2.9.1 给药和采血 环酯红霉素注射液的制备^[3]:取环酯红霉素原料药20 mg,精密称定,置干净西林

瓶中,加入乙醇 0.5 g,充分溶解后加入聚氧乙烯(35)蓖麻油 1.5 g 和 PEG400 2.5 g,充分搅拌均匀,用生理盐水补质量至 10 g,得环酯红霉素注射液。环酯红霉素纳米混悬液的制备^[2]:称取环酯红霉素 97.11 mg,混悬于溶有 0.5% TPGS 和 0.25% P407 的水相 2 mL 中,6 000 r/min 预分散后,即得环酯红霉素粗混悬液。

将 18 只 SD 大鼠随机分为 3 组,环酯红霉素 iv 组:iv 15 mg/kg 环酯红霉素注射液;环酯红霉素肺部喷雾组:以 15 mg/kg 肺部喷雾给予环酯红霉素原料药;环酯红霉素纳米晶肺部喷雾组:以 15 mg/kg 肺部喷雾给予环酯红霉素纳米混悬液。所有大鼠给药前均禁食 12 h,自由饮水,于给药后 0.033、0.083、0.167、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8 h 眼眶取血 300 μ L,4 000 r/min 离心 10 min,精密吸取血浆 100 μ L 至干净离心管中,-20 $^{\circ}$ C 保存。

采用建立的 HPLC 方法检测血浆样品中的环酯红霉素的浓度,通过 WinNonlin 6.4 软件计算药动学参数。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 Excel 中 t 检验进行统计学分析。

2.9.2 药动学结果 iv 环酯红霉素注射液、肺部给药环酯红霉素原料药和纳米晶后的药时曲线,见图 2。采用 WinNonlin 6.4 软件计算环酯红霉素的药动学参数见表 3。

通过药动学参数可知,环酯红霉素以 15 mg/kg iv 给药后,达峰时间为 0.03 h, $C_{\max}$ 为 (2 148.22 $\pm$ 448.5) ng/mL, AUC_{0-t} 为 (660.21 $\pm$ 96.47) h $\cdot$ μ g/mL。环酯红霉素原料药肺部给药后,达峰时间为 0.09 h,与 iv 给药相当,而 $C_{\max}$ (231.54 $\pm$ 177.19) ng/mL 和 AUC_{0-t} (29.37 $\pm$ 27.08) h $\cdot$ μ g/mL 较 iv 组显著降低 ($P < 0.05$),其绝对生物利用度仅为 3.72%。纳米晶肺部给药后,达峰时间为 0.14 h,与原料药 iv 给药相比有所延长,具有统计学差异 ($P < 0.05$);纳米晶肺部给药的 $C_{\max}$ 为 (1 958.34 $\pm$ 1 209.41) ng/mL, AUC_{0-t} 为 (773.11 $\pm$ 473.49) h $\cdot$ μ g/mL,均与 iv 给药相

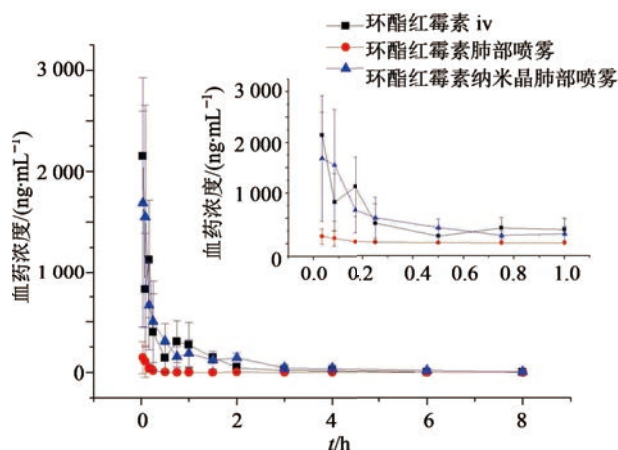


图2 环酯红霉素静脉给药以及环酯红霉素和纳米晶肺部给药的药时曲线 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

Fig. 2 Blood concentration-time curve of Erythromycin cyclic 11,12-car-bonate in rats ($\bar{x} \pm s, n=5$)

当,而显著高于原料药肺部给药 ($P < 0.05$)。与等剂量 iv 给药相比,环酯红霉素纳米晶肺部给药的绝对生物利用度为 117.10%。结果表明,大鼠肺部给药纳米晶后可明显提高环酯红霉素的生物利用度。

3 讨论

环酯红霉素是一种 14 元环红霉素的半合成新型衍生物,对表皮葡萄球菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌等具有良好的抗菌效果。同时,在红霉素基础上引入环碳酸酯从而改善了红霉素的亲脂性,增加其在肠道中的吸收,延长生物半衰期。上市剂型主要为片剂、胶囊剂和干混悬剂,口服给药用于治疗由敏感菌引起的感染,如扁桃体炎、咽炎、细菌性肺炎、白喉、百日咳等。目前的研究中关于环酯红霉素的研究极少,且多为临床病理报道,针对其水溶性差、生物利用度低等问题的药学研究和新型制剂设计,仍然亟待深入。

纳米晶体是一种新型药物剂型,能够显著提高难溶性药物的溶解度,增加比表面积,延长生物黏附时间,增加药物吸收。同时纳米晶载药量大,辅料用量少,工艺简单,易于产业化,可应用于多种给

表3 环酯红霉素 iv 给药以及环酯红霉素和其纳米晶肺部给药药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

Table 3 Pharmacokinetic parameters of erythromycin cyclic 11,12-car-bonate in rats ($\bar{x} \pm s, n=5$)

参数	单位	环酯红霉素 iv	环酯红霉素肺部喷雾	环酯红霉素纳米晶肺部喷雾
$C_{\max}$	ng $\cdot$ mL $^{-1}$	2 148.22 $\pm$ 448.50	231.54 $\pm$ 177.19*	1 958.34 $\pm$ 1 209.41 [#]
$t_{\max}$	h	0.03 $\pm$ 0.00	0.09 $\pm$ 0.09	0.14 $\pm$ 0.20*
AUC_{0-t}	h $\cdot$ μ g $\cdot$ mL $^{-1}$	660.21 $\pm$ 96.47	29.37 $\pm$ 27.08*	773.11 $\pm$ 473.49 [#]
$t_{1/2}$	h	1.12 $\pm$ 0.86	1.21 $\pm$ 1.87	3.28 $\pm$ 4.26
Lz	h $^{-1}$	0.85 $\pm$ 0.42	7.88 $\pm$ 8.77*	0.43 $\pm$ 0.22
MRT	h	0.82 $\pm$ 0.21	0.45 $\pm$ 0.67*	1.24 $\pm$ 0.17*

与环酯红霉素 iv 组比较: * $P < 0.05$; 与环酯红霉素肺部喷雾组比较: [#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs erythromycin cyclic 11,12-car-bonate iv group; [#] $P < 0.05$ vs erythromycin cyclic 11,12-car-bonate delivered by lungs group

药途径制剂的制备^[4-6]。环酯红霉素纳米晶是环酯红霉素的纳米制剂形式,能够将环酯红霉素变成粒径小于500 nm且稳定的纳米晶,在水中以纳米形式均匀分散。实验室前期工作对环酯红霉素纳米晶的制备工艺进行了探究,以粒径和PDI作为评价标准,对其处方构成、均质压力、循环次数等进行考察后确定其制备工艺并成功制备出粒径小、PDI稳定的纳米晶冻干粉,为其开发其他新型制剂提供了条件。

在优化药物自身理化性质的基础上选择高效、便捷的给药途径对提高生物利用度同样具有重要意义。在临床应用中,iv给药能够使药物直接进入血液,没有经过胃肠吸收等吸收过程,具有更为完全的吸收过程,但是iv给药容易造成诸多不良反应,对药物的使用、患者的耐受等具有较多限制,适用面窄。而肺部给药具有局部药物浓度高、无首关效应、药物吸收快的特点,能够避免不必要的代谢和对消化道的刺激,对于肺部疾病具有更为广阔的应用范围,是现今临床治疗肺部疾病的首要手段^[7]。环酯红霉素在临床中多应用于肺炎等肺部疾病,因此选择肺部给药途径研究环酯红霉素新型制剂,具有一定的临床意义。

纳米制剂凭借其优势可在肺部给药中实现肺部区域靶向性,延长药物在肺部区域的停留时间。同时,小剂量纳米制剂经肺部吸入后可实现其他给药方式高剂量的同等治疗效果,显著降低对器官和健康细胞的毒性,具有较为广泛的临床应用前景^[8]。有研究显示^[9],在肺癌治疗中将抗癌药物紫杉醇等制成纳米制剂能够改善水溶性,可通过内吞作用进入肺癌细胞中,与微米级制剂相比,纳米制剂可凭借微小的粒径避免黏膜纤毛的清除和肺巨噬细胞的吞噬,延长在肺部的停留时间。

本研究结果显示,纳米晶肺部给药在接近iv给药 t_{max} 的同时,实现了对肺部的靶向给药,可以对肺部疾病实现更为直接有效的治疗。但是仍然需要进一步研究纳米晶制剂在肺部的吸收和清除、免疫学、毒理学等,后期工作可对该制剂的体内药效、组织分布等进行综合考察。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突
参考文献

- [1] 阳国平, 欧阳冬生, 陈本美, 等. 环酯红霉素干混悬剂、胶囊与片剂的生物等效性研究 [J]. 中国新药与临床杂志, 2007, 26(4): 245-248.
- [2] Luo C, Li Y, Sun J, et al. Felodipine nanosuspension: a faster in vitro dissolution rate and higher oral absorption efficiency [J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2014, 24(2): 173-177.
- [3] Pi J, Wang S, Li W, et al. A nano-cocrystal strategy to improve the dissolution rate and oral bioavailability of baicalein [J]. Asian J Pharm Sci, 2019, 14(2): 154-164.
- [4] 林菲菲, 陈笑艳, 戴晓健, 等. 液相色谱-串联质谱法测定人血浆中环酯红霉素 [J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(13): 1020-1023.
Lin F F, Chen X Y, Dai X J, et al. Determination of Erythromycin Cyclic 11, 12-Carbonate in human plasma by LC-MS/MS method [J]. Chin Pharm J, 2010, 45(13): 1020-1023.
- [5] 张桐桐. 治疗原发性肺癌的肺吸入吉非替尼纳米制剂及姜黄素脂质体粉雾剂的研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2018.
Zhang T T. Inhalable gefitinib nanoformulations and liposomal curcumin dry powder inhalers for local treatment of primary lung cancer [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2018.
- [6] Schoubben A, Giovagnoli S, Tiralti M C, et al. Capreomycin inhalable powders prepared with an innovative spray-drying technique [J]. Int J Pharm, 2014, 469(1): 132-139.
- [7] 臧云娜, 俞森, 杨劲. FDA对吸入制剂与纳米注射剂体外群体生物等效性研究相关指导原则 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(10): 1116-1121.
Zang Y N, Yu S, Yang J. Related guidelines about *in vitro* population bioequivalence of locally acting inhaled drug products and nanoparticulate intravenous formulations in FDA [J]. Chin New Drugs J, 2018, 27(10): 1116-1121.
- [8] 李大伟, 武玉敏, 刘正平, 等. 肺部吸入纳米制剂治疗肺癌的研究进展 [J]. 中国药房, 2016, 27(31): 4460-4462.
Li D W, Wu Y M, Liu Z P, et al. Research progress of lung inhaled nanoparticle in the treatment of lung cancer [J]. J China Pharm, 2016, 27(31): 4460-4462.
- [9] 金玉琼, 袁渊, 曹坤, 等. 肺部吸入纳米药物递送系统治疗肺癌的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(12): 1644-1652.
Jin Y Q, Qiu Y, Cao K, et al. Inhalable Nanocarrier-based Drug Delivery Systems for Lung Cancer Therapy [J]. J Chin Med Ind, 2018, 49(12): 1644-1652.

[责任编辑 兰新新]