

文章编号：(2006) 02-0062-05

纳米结构脂质载体的研究进展

米 粟, 韩 飞, 李三鸣

(沈阳药科大学 药学院, 沈阳 110016)

摘要：目的 综述纳米结构脂质载体的最新研究进展。方法 通过查阅国内外有关纳米脂质载体的研究论文和综述等共15篇，将纳米结构脂质载体制备方法、类型分类、相对于固体纳米脂质粒的优越性及应用情况进行了概括，同时指出了发展前景和尚待解决的问题。结果 纳米结构脂质载体解决了固体纳米脂质粒存在的诸多不足，提高了载药量，减缓了突释效应，增强了物理稳定性。结论 纳米结构脂质载体可供多途径给药，是极有发展前景的新型给药系统。

关键词：药剂学；纳米结构脂质载体；固体脂质纳米粒

中图分类号：R944.9 **文献标志码：**A

固体脂质纳米粒 (solid lipid nanoparticles, SLN), 是以固态的天然或合成的类脂如卵磷脂、三酰甘油等为载体, 将药物包裹于类脂核中, 经不同方法制成的粒径在 50~1 000 nm 之间的固态胶粒给药体系^[1,2]。与脂质体和微乳相比, 药物由于被包封于生理相容性好的固体骨架中而实现了更好的控释和缓释效果, 同时由于其使用生物相容的类脂作为载体基质, 避免了使用有机溶剂, 因此大大减少了产生急、慢性毒性的危险。由于自身具备的各种优势, 加上具有工业大规模生产的潜力^[3,4], SLN 作为一种新型给药载体系统得到了迅速的发展。

尽管如此, SLN 仍然有它的局限性^[5]: 如载药量低、突释效应以及物理稳定性差。为解决以上问题, 一种新的、改良的脂质载体—纳米结构脂质载体 (nanostructured lipid carrier, NLC) 出现了^[5]。NLC 以一定比例的液态油或其它不同的脂质和固体脂质为混合类脂基质代替了 SLN 中的固体脂质基质, 不仅提高了载药量, 而且同固体脂质纳米粒一样能控制药物释放。

1 NLC 与 SLN 的比较

SLN有三方面的不足: 首先, 由于药物在固体脂质中溶解度很小, 对SLN的载药量有很大的限制, 通常SLN的载药量仅为1%~5%左右; 其次, SLN有突释效应: Müller等^[6]以丁卡因、依托咪酯和泼尼松为模型药物进行的体外药物释放研究显示, 以丁卡因、依托咪酯为模型药物制得的SLN, 药物在数分钟内即完全释放, 且与所选用的类脂种类无关; 而以泼尼松为模型药物时, 药物先是突释, 继而缓慢释放; 再次, 物理稳定性受许多因素的影响, SLN最佳处方的分散体系非常稳定, 能在室温保持3 a; 但某些体系在贮存一段时间后发生粒子长大, 粒子聚集, 多晶型转化甚至发生凝胶化, 最终变成固态凝胶。

与 SLN 相比, NLC 拥有良好的载药能力, 并且能够限制药物在储存过程中的析出, 避免了“突释现象”, 物理稳定性也有了很大的提高, 不易发生凝胶化。Saupe 等^[7]将质量分数为 1.0% 的中链甘

收稿日期: 2006-05-17

作者简介: 米粟(1984-), 男(回族), 山东济宁人, 沈阳药科大学 70 期理科基地班本科生, Tel. 024-23984574,

E-mail mso528a@yahoo.com.cn.

油三酯加入到含质量分数为 9.0 % 鲸蜡醇十六醇酯的固体脂质中，通过热匀质法(hot homogenization technique, HHT)在 500 MPa 的条件高压匀化 3 次制成 NLC，储存 12 个月后 NLC 依然保持稳定，且储存温度对其长期稳定性几乎无影响。在储存了 1d、6 个月、12 个月后，NLC 的焓值均低于 SLN。Jenning 等^[8,9]在对维生素 A-NLC 与维生素 A-SLN 进行 X-射线衍射研究时发现，NLC 中存在更多的多晶结构，说明 NLC 不容易向 β' 晶型过渡而形成固体凝胶，载药量由 SLN 的 1 %^[7]提高到 5 %。Hu 等^[10]对丙酸氯倍他索-NLC 的载药量进行了考察，结果表明，NLC 将 SLN 的载药量在 0 时，提高了 33 %~49 %；70 时，提高了 12 %~32 %。

2 NLC的制备方法

NLC的制备与SLN类似，只是改变了基质的种类，一般将油混入固体脂质作为基质。

2.1 高压匀质法

高压匀质法(high pressure homogenization, HPH)中的热匀质法是目前制备NLC的最常用最可靠的方法。其原理是：在高压泵作用下使流体通过一个仅有几个微米的小孔，在突然减压膨胀和高速冲击碰撞的双重作用下流体内形成很强的湍流和涡穴，使乳状液被粉碎成微小液滴。具体制备过程如下：将类脂加热熔融，药物溶解或分散于其中，将载药类脂熔融物分散于相同温度的乳化剂水溶液中形成初乳，初乳在高于类脂熔点的温度下经高压匀质形成纳米乳，室温下纳米乳冷却固化即形成NLC；HHT制得的NLC粒径小且分布窄。Müller^[5]、Jenning等^[9]用此法制备了维生素A-NLC、Souto^[11,12]用此法制备酮康唑-NLC和克霉素-NLC。大规模生产一般采用这种方法。

2.2 溶剂挥发法

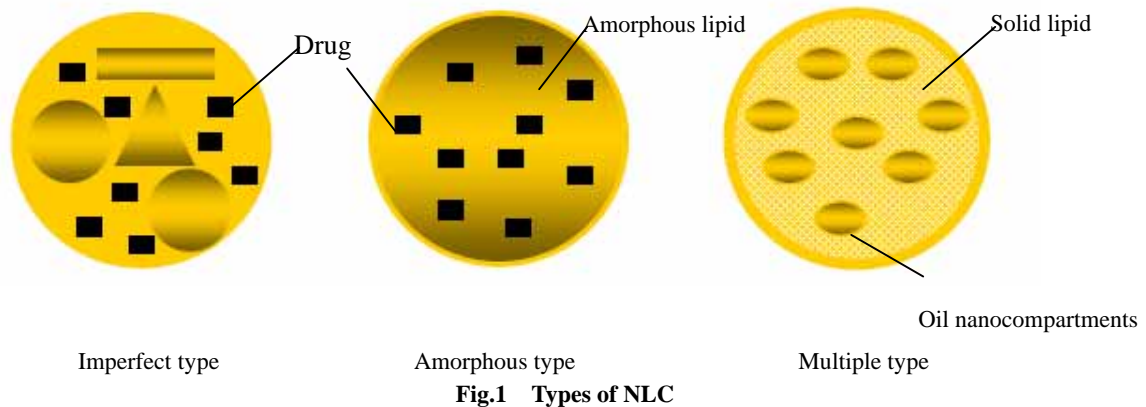
将药物或药物与类脂混合物溶于适当的有机溶剂中，加入到含有乳化剂的水相中乳化，蒸去有机溶剂，类脂在水性介质中沉淀而得到NLC。Hu等^[10]用“水性溶剂扩散法(solvent diffusion method)”制备了丙酸氯倍他索-NLC，该法系将类脂溶解于有机溶剂，再将该有机相倾入含 1 % 聚乙烯醇(PVA)的酸性介质中。由于脂质粒子表面通常带有负电荷，通过将pH值调节至酸性，即改变粒子表面Zeta电位，从而易于将纳米粒从体系中分离出来。

2.3 其它方法

制备SLN的其他方法还有冷匀质法(cold homogenization technique, CHT)、微乳法等。但到目前为止未有文献报道使用这些方法来制备NLC。

3 不同类型的NLC

NLC的基质可以由固、液脂质以不同的比例混合而成，这就决定了NLC有多种不同类型。通常，NLC中脂质结晶结构不同，载体的载药量和药物的释放性质也不同。总的来说，NLC大致可以分为以下3种类型^[13]（见图1）。



3.1 缺陷型 (imperfect type)

由于SLN是完美晶体，相同的分子之间排列紧密，致使药物的溶解度小，载药量很小。而缺陷型NLC就是通过加入不同类型的脂质分子，由于脂肪酸链长短不同，而且是由单、双或三甘油酯混合而成，打破了分子间紧密的排列，使之变为不完美晶体，从而给与药物更多的空间，达到增大同解度，增加载药量的目的。通常少量液态油与固体脂质相混合制备的NLC是这种类型。

3.2 无定形型 (amorphous type)

Freitas等^[14]研究NLC在不同贮存条件(温度、光照)及不同剪切力与凝胶化之间的关系时发现，这些“去稳定因子”由于加快类脂结晶由不稳定的 α 型转变为 β' 改变了类脂的结晶度，从而发生凝胶化。研究表明类脂结晶与凝胶化之间有着密切的关系，物理稳定的SLN通常为多种晶型(α 、 α' 、 β')的混合物，贮存过程中不稳定晶型向稳定晶型转化，脂质晶型趋向单一，体系黏度逐渐增大，直至不稳定晶型完全转变为 β' 型，体系完全成为固态凝胶。这种NLC脂质的基质虽然也是固体，但却不是晶体，通过加入特殊的脂质可使它处于无定形状态。所加入的脂质必须长时间维持固体的无定形状态。使用冷却过程中不产生结晶结构的特殊脂质如肉豆蔻酸酯等制备NLC时通常形成这种结构。

3.3 复合型 (multiple type)

当药物在液态油中的溶解度大于在固态脂质中时，则形成这种可以提高载药量的结构。固体脂质基质中包含了十分微小的液态油纳米隔室。这种结构由固体脂质混合更大量的液体油而成。当油处在低浓度时，固体脂质使得油分子分散（但此时液态油纳米隔室并未形成）。NLC制备（通过HHT）完成后进行冷却，当油的浓度超过药物分子在固体脂质中的溶解度时，便发生固液相的分离并且开始形成液体油纳米隔室。在高温下，熔融状态的固体脂质与油完全互溶。冷却过程中，随着油在固体脂质中的溶解度减小，沉淀的液体油开始形成小颗粒混合在固体脂质及脂质中。假设微粒处于固体状态时，液体脂质在固体脂质机制中的溶解度非常小，那么只有在使用高浓度的液体脂质时，纳米隔室才会形成。

4 NLC的应用

4.1 口服给药

NLC大大拓展了脂质微粒口服给药的优点。和其它给药系统相比，NLC增加了载药量，改进了

药物的包埋。同时，NLC可以很容易的加工为其它传统剂型，如片剂、丸剂、胶囊剂等。由于纳米粒子在NLC分散体中具有较高的浓度和粘度，因此易于分散于合适的介质（如PEG 600，液态油）然后直接装胶囊。同时，纳米粒子浓度较高的分散体还可以用于直接制粒或作为粘合剂制备微丸。

4.2 经皮给药

NLC作为局部给药的主要优点在于可避免化学不稳定性药物(如维生素A等)的降解。同时，由于NLC可在皮肤表面形成一层膜，水分挥发导致纳米粒发生形变，于是药物被挤出，从而提高药物经皮吸收量^[15]。同时，还可将NLC应用于化妆品，因为NLC能产生“闭合作用”(occlusive effect)，即能有效“锁水”，从而达到保湿功效。另外，NLC本身具有反射紫外光的作用，与防紫外线药物(uv blocker)合用加工制成乳剂或霜剂具有协同效果。因此，NLC载体应用于经皮给药系统和化妆品领域具有发展前景。

4.3 其他

NLC还可以皮下给药、肌肉注射和静脉给药。如将紫杉醇-NLC静脉给药可以避免一些有毒增溶剂的不良作用，如聚氧乙烯蓖麻油。

5 展望

NLC作为新兴的脂质纳米微粒载体系统，虽然目前研究还不够全面，能用于临床的剂型还很少，但是它具备生产成本低、工艺单一、耐受性良好等诸多优点，并且在乳剂、片剂、胶囊剂和针剂的载药、控制药物释放及性能改良等方面具有更大的灵活性及可操作性。因此NLC具有广阔的市场前景。

参考文献：

- [1] MÜLLER R H, MEHNERT W, LUCKS J S, et al. Solid lipid nanoparticles (SLN) - An alternative colloidal carrier system for controlled drug delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 1995, 41: 62-69.
- [2] MÜLLER R H, MÄDER K, GOHLA S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery-A review of the state of art [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, 50:161-177.
- [3] MEHNEA W, MADEX K. Solid lipid nanopartleles: production characterization and applications[J]. *Adv Drag Deliv Rev*, 2001, 47(2/3): 165-196.
- [4] SIEKMAN B, WESTESON K. Investigation on solid lipid nsnoparticles prepared by precipitation in O/W emulsions [J]. *Eur J Phaml Biopharm*, 1996, 43(2): 104-109.
- [5] MÜLLER R H, RADTKE M, WISSING S A. Nanostructured lipid matrices for improved microencapsulation of drugs [J]. *Int J Pharm*, 2002, 242: 121-128.
- [6] MUHLEN A, SEHWARZ C, MEHNERT W. Solid lipid nanoparticles(SLN) for controlled drug delivery-drug release and release mechanism[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 1998, 45(2): 149-155.
- [7] SAUPE A, SYLVIA A. WISSING A L, et al. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) –structural investigations on two different carrier systems[J], *Bio-Medical Materials and Engineering*, 2005,15: 393 – 402.
- [8] JENNING V, THÜNEMANN A F, GOHLA S H. Characterisation of a novel solid lipid nanoparticle carrier system based

- on binary mixtures of liquid and solid lipids[J]. *Int J Pharm*, 2000, 199: 167–177.
- [9] JENNING V. Feste lipid-nanopartikel (SLN) als tragersystem fur die dermale applilkation von retinol[D]. Berlin: FU, 1999.
- [10] HU Fu-qiang, JIANG Sai-ping, DU Yong-zhong, et al. Preparation and characteristics of monostearin nanostructured lipid carriers[J]. *Int J Pharm*, 2006, 314: 83-89.
- [11] SOUTO E B, WISSING S A, BARBOSAB C M, et al. Evaluation of the physical stability of SLN and NLC before and after incorporation into hydrogel formulations [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2004, 58: 83–90.
- [12] SOUTO E B, WISSING S A, BARBOSA C M, et al. Development of a controlled release formulation based on SLN and NLC for topical clotrimazole delivery[J], *Int J Pharm*, 2004, 278: 71–77.
- [13] MÜLLER R H, RADTKE M, WISSING S A. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations[J], *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54: 131–155.
- [14] FREITAS C, MULLER R H. Stability determination of solid lipid nanoparticles(SLN)in aqueous dispersion after addition of electrolyte[J]. *J microencapsul*, 1999, 16(1): 59-71.
- [15] RADTKE M, MÜLLER R H. Novel concept of topical cyclosporine delivery with supersaturated SLNTM creams[C]// *Proc Int Symp Control Release Bioact Mater* 2001, accepted.

Research and development of nanostructured lipid carrier

MI Su, HAN Fei, LI San-ming

(*School of Pharmacy, Shengyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China*)

Abstract: **Objective** To review the latest research development of the nanostructured lipid carrier (NLC). **Methods** According to the recent relevant literature, the compare with solid lipid nanoparticles (SLN), the preparations for the NLC, types, and its application in the pharmaceutical field were summarized. Its development prospect and unsolved problem were pointed out. **Results** NLC solves potential disadvantages associated with SLN such as particle growth and aggregation, unpredictable gelation tendency, unexpected dynamics of polymorphic transitions, burst drug release and inherently low incorporation capacities and potential drug expulsion during storage due to the catrystalline structure of the solid lipid. **Conclusions** The SLN could be used by various administration, and they have broad prospects in the pharmaceutical field.

Key words: pharmaceutics; nanostructured lipid carrier; solid lipid nanoparticles

本篇责任编辑：吕向一