

文章编号: (2006)00-0119-07

## 固体脂质纳米粒制备方法的研究进展

魏 静, 高子彬, 丁平田

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳, 110016)

**摘要:** **目的** 讨论固体脂质纳米粒的制备方法的研究进展。**方法** 通过分析、整理和归纳近几年的国内外文献, 介绍固体脂质纳米粒的常用的制备方法、载体材料、存在的不足及改进方法。

**结果与结论** 固体脂质纳米粒制备方法多种多样并日趋成熟, 所存在的问题已逐渐被解决, 该种制剂极具发展前景。

**关键词:** 药剂学; 固体脂质纳米粒; 制备; 研究进展

**中图分类号:** R944

**文献标识码:** A

固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLN)是近年正在发展的一种新型毫微粒类给药系统, 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制成粒径约为50~1 000 nm的固体胶粒给药体系是20世纪90年代初发展起来的一种新型胶体给药系统<sup>[1]</sup>。

SLN 作为新型的药物传递系统具有下述优点<sup>[1,2]</sup>: a. 颗粒尺寸小, 平均粒径在纳米级范围, 可用于注射给药; b. 生理可接受, 在制备过程中可以无有机溶剂、有毒聚合物单体等有毒残留物; c. 对亲脂性药物有足够的载药能力, 通过工艺调整, 还可以包封亲水性药物; d. 延长药物释放; e. 其水分散系可长期稳定达3年, 通过冷冻干燥或喷雾干燥还可制成固体粉末; f. 通过对其表面进行特征修饰, 可控制靶向特定组织(靶向给药); g. 有足以供应市场的大规模工业化生产方式; h. 价格相对较为低廉。

SLN 主要的给药途径包括注射给药<sup>[3,4]</sup>, 达到靶向或控释作用; 口服给药<sup>[5]</sup>, 以控制药物在胃肠道内的释放; 透皮给药<sup>[6]</sup>; 肺部给药<sup>[1]</sup>; 眼部给药<sup>[7]</sup>等。

作者综述了 SLN 的常用载体、制备方法、存在的不足及改进方法, 并提出了展望。

### 1 制备 SLN 的材料

由于 SLN 的设计特点, 其制备材料应尽量选用生物相容性强、易降解和毒性低的物质, 通常按组成可分为固体脂和乳化剂两类。

#### 1.1 固体脂类

一般包括甘油三酯(如三硬脂酸、三棕榈酸、三月桂酸、三油酸等中、长链脂肪酸的甘油酯)、部分甘油酯(如单硬脂酸甘油酯、含有单、二、三酰甘油酯的合成甘油酯)、脂肪酸(如硬脂酸、棕榈酸、二十二碳烷酸等)、甾体类(如胆固醇)以及某些蜡类(如鲸蜡、棕榈酸蜡、微晶石蜡等)<sup>[8]</sup>。实际研究中, 常根据所制备 SLN 纳米粒子中药物的不同理化性质, 来选用适宜的载体材料。另外, 也可以通过使用几种不同类型的载体材料来达到稳定 SLN 粒子的目的。室温时为液态的脂质也在 SLN 基

**收稿日期:** 2006-01-04

**作者简介:** 魏静(1980-), 女(汉族), 江西南昌人, 硕士研究生, 主要从事药剂学研究; 丁平田(1969-), 男(汉族), 山东临朐人, 副教授, 博士, 主要从事药剂学研究, **Tel/fax.** 024-23986305, **E-mail** dingpingtian@yahoo.com.cn。

材选择范围之内。

## 1.2 乳化剂

常用的有磷脂类如大豆磷脂(LS 75, LS 100)、蛋黄磷脂(LE 80)、卵磷脂(epikuron 200); 非离子表面活性剂类如 poloxamer 188、182、407、908, 泰洛沙姆; 胆酸盐类如胆酸钠、甘胆酸钠、牛磺胆酸钠、去氧牛磺胆酸钠; 短链醇类如丁醇、丁酸等。乳化剂的选择依赖于给药途径, 对于非肠道给药的体系, 乳化剂的选择更受限制<sup>[8]</sup>。这是因为某些乳化剂存在溶血毒性, 故用于非肠道给药时应慎用<sup>[9]</sup>。

使用乳化剂的目的是使 SLN 表面排列着双亲性物质, 其憎水部分伸入颗粒核心, 亲水部分朝向周围的分散介质。因此, 水溶性小的物质可以包入 SLN 内, 形成胶体给药系统。水溶性大的物质也可以进行修饰(如酯化)后, 增加脂溶性, 包入 SLN 中。

## 2 常用的制备方法

### 2.1 高压乳匀法(高压均质法)(high pressure homogenization, HPH)

此法是目前最有效、最可靠的生产 SLN 的方法, 市场上有不同规格类型的乳匀机可供选择, 也可利用现有的静脉乳生产线进行工业化大生产<sup>[8]</sup>。高压乳匀法又可分为热乳匀法和冷乳匀法。

热乳匀法系采用在高于脂质材料熔点 5~10 °C 的条件下, 将脂质材料融化, 使药物活性成分溶解或均匀分散于脂质材料熔融液中, 然后将该熔融液在高速搅拌的条件下分散于温度相近的乳化剂溶液形成初分散体。初分散体于 200~500 个大气压下, 经高压乳匀机 2、3 个循环, 乳化冷却至室温结晶后即得 SLN。SLN 粒径与匀化压力和乳匀次数有关, 一般来说, 温度越高, 由于内相的黏度降低, SLN 粒径越小, 但同时高温也使药物和载体的降解增加<sup>[10]</sup>; 过高的压力会使粒子具有很高的动能而发生聚结, 从而使粒径变大。由于粒径很小, 并且有表面活性剂的存在, 在室温下的结晶过程可能会持续很久, 甚至会保持过冷态长达数月, 有的在 4 °C 仍然保持液态<sup>[11]</sup>。

冷乳匀法<sup>[12]</sup>系将药物活性成分与脂质材料共融并充分混合后, 在液氮或干冰等介质中快速冷却, 经机械搅拌研磨(如球磨机)粉碎成脂质体粉末, 在高速搅拌下分散入冷的含乳化剂的水相溶液中得到初乳, 在低于脂质材料熔点的温度下进行高压乳匀, 得到 SLN。一般来说冷乳匀法与热乳匀法相比所得的 SLN 粒径相对较大且粒径分布范围广。

### 2.2 微乳法(microemulsion)

微乳法制备 SLN 通常先将脂质载体加热融化, 加入药物、乳化剂、辅助乳化剂和温水制成外观透明、热力学稳定的 O/W 型微乳, 然后在搅拌条件下将微乳分散于冷水(2、3 °C)中, 即可形成 SLN 分散体系。所得纳米粒的粒径与微乳粒径和(或)稀释时微乳聚集有关。冷却时, 微乳与冷水的温差对制备小粒径的 SLN 非常重要, 快速结晶可部分防止粒子聚集。脂质粒子的固化过程实际也是稀释过程(常用稀释时的体积比为 1:25~1:50), 故所得分散液的固体含量较低, 且需使用大量的乳化剂的辅助乳化剂。M.Igartua 等人用微乳法制备了包含磁铁的 SLN, SLN 平均粒径 62 nm, 用多种方法证明磁铁粉存在于 SLN 的核心, 并认为此 SLN 具有磁靶向<sup>[13]</sup>。Roberta Cavalli 等人用微乳法制备了可用

于眼部给药的托普霉素 SLN, 平均粒径小 100 nm, 并做了相对生物利用度研究, 生物利用度明显高于市用滴眼剂, 并且对眼的刺激性小<sup>[14]</sup>。

### 2.3 乳化—溶剂挥发法(emulsification—solvent volatilization)

将脂质材料溶于与水不相混溶的有机溶剂(如环己烷)中, 然后在含有乳化剂的水相中乳化挥发去有机溶剂, 脂质就会从水相中沉淀出而得到 SLN。

粒径的大小取决于脂质在溶剂中的浓度, 一般来说, 脂质含量为 5% (w) 时所得粒径较小, 因为当脂质含量过高时, 分散相的黏度增加, 使得乳化效率降低。此法的优点是可以避免加热, 但有机溶剂的残留使得药物具有潜在的毒性。李珺蝉等报道用该法制备 9-硝基喜树碱半固体脂质纳米粒<sup>[15]</sup>。

### 2.4 溶剂分散凝聚法(solvent dispersing coherence)

溶剂分散凝聚法是最近报道的用于制备 SLN 的一种新方法, 这种方法不需要蒸发有机溶剂, 而是通过调节 pH 值改变粒子的 Zeta 电位, 使其发生凝聚达到与有机溶剂分离的目的。将脂质在一定温度下溶于有机溶剂, 然后倒入酸性(调节 zeta 电位)水相中, 得到凝聚的 SLN, 离心分离即可。F. Q. Hu 等人用该法制备了氯倍他索丙酸酯的 SLN<sup>[16]</sup>。

### 2.5 高速剪切匀质和超声法

这 2 种方法是最早用来制备 SLN 的方法, 且都易于操作而得到广泛应用, 但是分散性能不好, 使得均一性不够, 并且超声时容易被金属污染限制了它们的进一步应用。

### 2.6 薄膜—超声分散法(film-ultrasonic dispersion)

将类脂和药物等溶于适宜的有机溶剂中, 减压旋转蒸发除去有机溶剂, 形成一层脂质薄膜, 加入含有乳化剂的水溶液, 用带有探头的超声仪进行超声分散, 即可得小而均匀的 SLN。Hodoshima 等<sup>[17]</sup>以合成的聚乙二醇类脂(PEG-lipid)与卵磷脂(phosphatidylcholine, PC)或 DPPC 为乳化剂, 制备 4-O-四氢吡喃-阿霉素(THP-ADM)前体药物的 SLN。粒子大小主要取决于油相与乳化剂的摩尔比。冰箱储存 20 个月, SLN 的粒径及粒径分布均无明显变化。

## 3 SLN 的特性分析

激光散射光谱(photo correlation spectroscopy, PCS)和激光衍射(laser diffraction, LD)是日常测定粒子大小的最强大技术。

Zeta 电位仪是常用的测 Zeta 电位的技术。测量 Zeta 电位可用来预测胶体分散体系贮存的稳定性。

差示扫描量热计(differential scanning calorimeter, DSC)应用于对 SLN 的分析, 可以测定脂质体各晶型的相变特征以及其他成分对其相变特征的影响。晶型严重影响着 SLN 的稳定性及释药特性。

透射电镜下观察粒径大小和形态。文献<sup>[18]</sup>使用透射电镜观察米非司酮固体脂质纳米粒的性状: 取 SLN 混悬液适当稀释后, 滴加于覆盖碳膜的铜网上, 以体积分数为 2% 的磷钨酸溶液负染, 在透射电镜下观察粒径大小和形态, 空白 SLN 外观不呈球形, 类似于结晶状颗粒; 载药 SLN 则为圆整的球形, 粒径分布较均匀, 未见粒径大于 200 nm 的颗粒。

## 4 SLN 存在的问题

#### 4.1 载药量的问题

决定 SLN 载药量的影响因素有：a. 药物在熔融脂质中的溶解度；b. 熔融脂质与熔融药物的易混溶性；c. 固体脂质基质的物理化学结构；d. 脂质材料的多晶型。采用单一的脂质材料载药量有限，并且药物会从晶格中排出。使用甘油单酯、双酯和三酯的混合物作为脂质材料或由不同链长脂肪酸组成混合脂质可降低结晶度，容纳更多的药物分子，但易形成过冷熔融液而非固态粒子，因此无法达到缓释效果。

某些水溶性差、脂溶性不理想的药物，不适合也不易于制备成 SLN，可引入某些液体脂质材料作为载体，但前提是药物在液体脂质材料中溶解度高，这样包封率才会高。文献[15]等在固体脂质载体中引入液体脂质，制备 9-硝基喜树碱半固体脂质纳米粒。引入液体脂质目的在于：a. 在液体脂质中的溶解度比在固体脂质中大，引入液体脂质可增大包封率；b. 据文献[19]报道，液态脂质的加入能延缓固态脂质由  $\alpha$  晶型向  $\beta$  晶型的转化和减少药物的渗漏。另外，液体脂质在制备过程中形成的小液滴易均匀分布于固体脂质核中，使 SSLN 仍具备与固体脂质纳米粒相似的缓控释特性。

#### 4.2 单核吞噬系统使 SLN 消除快的问题

SLN 比表面积大，进入体内循环后，易被单核吞噬系统作为异物吞噬，这种吞噬作用与粒子的理化性质有关<sup>[20]</sup>。减少纳米粒体内吞噬的主要策略是采用粒子表面物理修饰或化学键合亲水性分子，如聚乙二醇 (polyethyleneglycol, PEG)，以增加其表面的亲水性，减少表面蛋白吸附<sup>[21]</sup>，延长体内循环时间。文献<sup>[22]</sup>等通过比较 A549 细胞 (A549 细胞常用于研究肺部吸收) 和 J774A1 巨噬细胞，研究对单硬脂酸甘油酯的 SLN 和用 PEG2000 修饰的单硬脂酸甘油酯的 SLN 的摄取作用发现以单硬脂酸甘油酯为主要组成的固体脂质纳米粒，其 A549 细胞的摄取速度较快；经 PEG2000 修饰，可明显减少巨噬细胞的吞噬，但可显著增加 A549 细胞的摄取。

也可使用泊洛沙姆<sup>[23]</sup>来修饰 SLN 表面，进而改变纳米球的药剂学性质。纳米球疏水性的表面材料(聚苯乙烯、聚乙交酯丙交酯、聚甲基丙烯酸树脂等)能强烈吸附泊洛沙姆分子中的聚氧丙烯链。吸附后泊洛沙姆的聚氧丙烯链伸展于纳米球表面，其空间位阻很大，阻止了纳米球的聚集，从而增加了纳米球的稳定性<sup>[24]</sup>。研究同时表明，poloxamer 407 用作 SLN 的空间稳定剂<sup>[25]</sup>时，其氧丙烯链越长，对酶的屏蔽作用越强，SLN 降解越慢。因此可用 poloxamer 407 来调节 SLN 的降解速度，从而起到控释作用。另一方面，这种吸附作用可使纳米球成为长循环微粒。这是因为表面被泊洛沙姆修饰的微粒可以免遭巨噬细胞的吞噬<sup>[25]</sup>，从而增加其在血液循环内的停留时间。文献[26]以孟加拉红(四碘四氯荧光素 rose bengal)为模型药物，对乳酸-羟基乙酸聚合物(PLGA)纳米球进行了研究，纳米球的表面分别用 poloxamer 407 和 poloxamer908 修饰。大鼠静注后，纳米球可避免被肝星形细胞捕获，药物的半衰期大大延长，1 h 后仍有 30% 残余(而普通溶液型注射剂静注后，经 5 min 只有 8% 残余)。因此，用泊洛沙姆表面修饰的纳米球是一种很有潜力的缓控释给药系统的载体。

文献<sup>[27]</sup>用半乳糖苷修饰的十六酸拉米夫定酯固体脂质纳米粒，发现修饰后的 SLN 可增加对肝脏的靶向性，提高药物疗效。原因：肝细胞膜表面特异存在半乳糖受体，能专一识别末端携带半乳糖基的配体，受体-配体复合物经胞吞作用讲入肝细胞内。固体脂质纳米粒(SLN)，将药物包裹于类

脂核中制成胶态给药体, 进入机体后, 很快被网状内皮系统吞噬而被动进入肝, 达到肝靶向作用。SLN 适用于包封亲脂性药物, LA 的脂溶性较小, 故将其酯化制成十六酸拉米夫定酯(LAP)以增加脂溶性。

#### 4.3 稳定性问题

SLN 分散液实质上是一个多相体系, 包括胶束、脂质体、过冷熔融液和药物晶体等其他胶体微粒, 在存放过程中可能发生粒径增长或药物降解, 为了获得更长期的物理化学稳定性, 可将 SLN 冷冻干燥、蒸发干燥或喷雾干燥后转变为固体制剂<sup>[28]</sup>。

#### 4.4 毒性问题

某些表面活性剂有毒性<sup>[9]</sup>, 所以在使用乳化剂时应选用毒性小的材料, 特别是 SLN 通过静脉给药时。

### 5 展望

SLN 是一种极富发展和应用前景的新型药物载体, 以其突出的优点和广泛的应用范围日益受到研究者的重视, 在新药开发领域中的作用举足轻重。目前虽然还处于研究阶段, 但随着对 SLN 脂质材料、表面活性剂、制备工艺、释药机制、体内动力学和药效学等方面研究的逐渐深入, 将为 SLN 的工业化生产和临床应用创造良好的条件。

#### 参考文献:

- [1] Muhlen A, Schwarz C, Mehnert W. Solid lipid nanoparticles(SLN) for controlled drug delivery-drug release and release mechanism[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 1998, 45(3): 149-155.
- [2] Wang Jiang-xing, Zhang Zhi-rong. The development of Solid lipid nanoparticles(SLN)[J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)*, 2001, 36(2): 73-76.
- [3] SC Yang, LF Lu, Y Cai, *et al.* Body distribution in mice of intravenously injected camptothecin solid nanoparticles and targeting in brain[J]. *J Control Rel*, 1999, 59(3): 299-307.
- [4] Zara G.P, Cavalli R, Fundaro A, *et al.* Pharmacokinetics of doxorubicin incorporated in solid lipid nanospheres(SLN)[J]. *Pharm Res*, 1999, 44(2): 281-286.
- [5] Penkler L, Muller RH, Runge SA, *et al.* Pharmaceutical cyclosporin formulation with improved biophagocytic pharmaceutical properties, improved physical quality and greater stability, and method for producing said formulation[P]. WO: 99/56733, 1999-5-12.
- [6] Sznitowska M, Gajewska M, Janicki S, *et al.* Bioavailability of diazepam from aqueous solution submicron emulsion and solid lipid nanoparticles after rectal administration in rabbits[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2001, 52: 159-163.
- [7] Roberta Cavalli, Rosa Gasco M, Patrizia Chctoni, *et al.* Solid lipid nanoparticles (SLN) as ocular delivery system for tobramycin[J]. *Int J of Pharm*, 2002, 238(2): 241-245.
- [8] Mehnert W, Mader K. Solid lipid nanoparticles production characterization and applications[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2001, 47(1): 165-196.

- [9] Cui fu-de. Pharmaceutics[M]: 第一版. 北京: 中国医药科技出版社, 2002. 216-217.
- [10] Landor R, Manger W, Scouloudis M, *et al.* Gaulin homogenization: mechanistic study [J]. *Biotechnol Prog*, 2000, 16(1): 80-85.
- [11] Olbrich C, Kayser O, Rainer H, *et al.* Lipase degradation of Dynasan 114 and 116 solid lipidnanoparticles(SLN)-effect of surfactants, storage tune andcrystallinity[J]. *Int J Pharm*, 2002, 237(1): 119-128.
- [12] Mueller RH, Mehnert W, Lucks JS, *et al.* SoLid Lipid Nanoparticles(SLN) -Analternative colloidal carrier system for controlled drug delivery[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 1995, 41(1): 62-68.
- [13] Lgartua M, Saulnicr P, Hcurtault B, *et al.* Development and characterization of solid lipid nanoparticles loaded with magnetite[J]. *Int J Pharm*, 2002, 233(2): 149-157.
- [14] Cavalli R, Rosa Gasco M, Chctoni P, *et al.* Solid lipid nanoparticles(SLN) as ocular delivery system for tobramycin[J]. *Int J Pharm*, 2002, 238(2): 241-245.
- [15] LI Jun-Chan, FANG Xiao-Ling, SHA Xian-Yi, *et al.* Preparation of 9-nitrocamptothecin semi-solid lipid nanoparticles and pharmacokinetics in rats[J]. *Chin J of Pharm (中国医药工业杂志)*, 2004, 35 (10): 599-602.
- [16] FU FQ, Yuan H, Fang M. Preparation of solid lipid nanoparticles with clobetasolpropionate by a novel solvent diffusion method in aqueous system and physicochemical characterization[J]. *Int J Pharm*, 2002, 238 (1): 121-128.
- [17] Hodoshima N, Udagawa C, Ando H, *et al.* Lipid nanoparticles for delivering antitumor drugs[J]. *Int J Pharm*, 1997, 146(1): 81-86.
- [18] HOU Dong-zhi, XIE Chang-sheng, ZHU Chang-hong. Properties of mifepristone solid lipid nanoparticles. *Chin J of Pharm (中国医药工业杂志)*, 2004, 35(10): 602-605.
- [19] Muller RH, Radtke M, Wissing SA. Nanostructured lipid matrices for improved microencapsulation of drugs[J]. *Int J Pharm*, 2002, 242 (1-2): 121-128.
- [20] Zhang Y, Kohler N, Zhang MQ. Surface modification of superparamagnetic magnetite nanoparticles and their intracellular uptake[J]. *Biomaterials*, 2002, 23(7): 1553-1561.
- [21] Gessner A, Waicz R, Lieske A, *et al.* Nanoparticles with decreasing surface hydrophobicities influence on plasma protein adsorption[J]. *Int J Pharm*, 2000, 196(2): 245-249.
- [22] DING Jian-chao, HU Fu-qiang, YU AN-hong. Uptake of monostearin solid lipid nanoparticles by A549 cells[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica(药理学学报)*, 2004, 39(11): 876-880.
- [23] Wang Ming-kun, Fang Xiao-ling. Application of Poloxamer in Pharmaceutic[J]. *Chin J of Pharm(中国医药工业杂志)*, 2002, 33(12): 621-624.
- [24] Moghmi SM, Hunter AC. Poloxamers and polox-amines in nanoparticle engineering and experimental medicine[J]. *Trends Biotechnol*, 2000, 18(5): 412-420.
- [25] Olbrich C, Muller RH. Enzymetic degradation of SLN-effect of surfactant and surfactant mixtures[J]. *Int J Pharm*, 1999, 180(1): 31-39.
- [26] Redhea HM, Davis SS, Illum L. Drug delivery in poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles surface modified with

poloxamer 407 and poloxamer 908: in vitro characterization and in vivo evaluation[J]. *J Control Rel*, 2001, 70(3): 353-363.

[27] Wang Jiu-pin, Luo Kang-xian, Bai Xue-fan, *et al.* Anti-HBV effect of galactosides modified lamivudine targeted to liver[J]. *Med J Chin PLA(解放军医学杂志)*, 2003, 28(2): 164-165.

[28] Cavallir, Gascon MR, Barrei AA, *et al.* Evaporative drying of aqueous dispersion of solid lipid nanoparticles[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2001, 27(9): 919-924.

## Developments on preparing solid Lipid nanoparticles

WEI Jing, GAO Zi-bin, DING Ping-tian

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

**Abstract: Objective** To review methods for preparing solid lipid nanoparticles (SLNs). **Methods** According to the recent literatures, the preparation methods were summarized. Furthermore, carriers, existing problems of SLNs and their solutions were included. **Result and Conclusion** There were various methods for SLNs preparation, among which the high pressure homogenization and microemulsion were used most widely. Several approaches were developed to solve the inherent problems of SLNs which made it a promising dosage form in the pharmaceutical field.

**Key words:** pharmaceuticals; solid lipid nanoparticles; preparation; review

(本篇责任编辑: 曹 霞)