

25(1 - 2) : 79 - 84 .

[14] Gupta MK , Tseng YC , Goldman D , et al . Hydrogen bonding with adsorbent during storage governs drug dissolution from solid-dispersion granules[J] . *Pharm Res* , 2002 , 19 (11) : 1663 - 1672 .

[15] Andronis V , Yoshioka M , Zografi G . Effects of sorbed water on the crystallization of indomethacin from the amorphous state[J] . *J Pharm Sci* , 1997 , 86(3) : 346 - 351 .

[16] Suzuki H , Sunada H . Some factors influencing the dissolution of solid dispersions with nicotinamide and hydroxypropylmethylcellulose as combined carriers[J] . *Chem Pharm Bull*(Tokyo) , 1998 , 46 : 1015 - 1020 .

[17] Guillaume F . Elaboration and physical study of an oxodipine solid dispersion in order to formulate tablets[J] . *Drug Dev Ind Pharm* , 1992 , 18 : 811 - 827 .

[18] Zhou D , Zhang GG , Law D , et al . Physical stability of amorphous pharmaceuticals : importance of configurational thermodynamic quantities and molecular mobility[J] . *J Pharm Sci* , 2002 , 91(8) : 1863 - 1872 .

[19] Six K , Verreck G , Peeters J , et al . Increased physical stability and improved dissolution properties of itraconazole a class II drug , by solid dispersions that combine fast- and slow-dissolving polymers[J] . *J Pharm Sci* , 2004 , 93(1) : 124 - 131 .

差示扫描量热法在脂质体研究中的应用

宁美英¹ , 郭颖志¹ 综述 , 顾忠伟² 审校

(1 . 中国医学科学院/中国协和医科大学计划生育研究所 , 北京 100073 ;
2 . 国家人口计划生育委员会科学技术研究所 , 北京 100081)

摘要 : 差示扫描量热法(differential scanning calorimetry , DSC)是在差示热分析(DTA)基础上发展起来的一种热分析方法 , 本文对近年来有代表性的 DSC 在脂质体研究中应用的文献进行分析归纳 , 综述了 DSC 考察脂质体制备方法过程中结构的变化、药物与脂质体的相互作用、高分子聚合物对脂质体渗透性的影响、表面活性剂对脂质体柔性的影响等研究中的应用 , 为脂质体的深入研究提供有价值的参考资料。

关键词 : 差示扫描量热法 ; 脂质体

中图分类号 : R94 文献标识码 : A 文章编号 : 1001-0971(2005)01-0056-06

差示扫描量热法(differential scanning calorimetry , DSC)是在差示热分析(DTA)基础上发展起来的一种热分析方法。由于被测物与参比物对热的性质不同 , 要维持两者相同的升温 , 必然要给予不同的热量 , 通过测定被测物吸收(吸热峰)或放出(放热峰)热量的变化 , 达到分析之目的。以每秒钟的热量变化为纵座标 , 温度为横座标所得的曲线 , 称为 DSC 曲线(也称为 DSC 热分析相图)。此分析法广泛应用于物质的多晶型、物相转化、结晶水、结晶溶剂、热分解 , 以及药物的纯度、相容性和稳定性等研究中。近年来 , 随着 DSC 的发展及脂质体的广泛研究 , DSC 越来越多地应用于脂质体的研究中。本文就 DSC 考察脂质体制备方法过程中结构的变化、药物与脂质体的相互作用、表面活性剂对脂质体柔性的影响

及高分子聚合物对脂质体渗透性的影响等研究中的应用进行综述 , 为脂质体的研究提供有价值的参考资料。

1 脂质体的相变温度

脂质体膜的物理性质与介质温度有密切关系 , 当温度升高时脂质双分子层中酰基侧链从有序排列为无序排列 , 这种变化引起脂膜的物理性质一系列变化 , 可由“ 胶晶(gel-crystalline)态 ”变为“ 液晶(liquid-crystalline)态 ” , 膜的横切面增加 , 双分子层厚度减小 , 膜流动性增加 , 这种转变时的温度称为相变温度(phase transition temperature , T_m)。可借助于 DSC 测定脂膜的 T_m 及相变热焓(ΔH)。膜的流动性是脂质体的一个重要物理性质 , 在 T_m 时膜的流动性增加 , 被封装在脂质体内的药物具有最大释放速率 , 因而膜的流动性直接影响脂质体的稳定性 , 从而影响脂质体的药用载体性质。单一组分磷脂形成

的脂质体 DSC 曲线上可发现 2 个特征不同的吸热峰。前一吸热峰峰形平缓且峰面积较小,来源于磷脂分子中极性端的热运动,磷脂 L_{β} 双层结构转变为 P_{β} 称为预相变(pretransition phase temperature),磷脂极性区结合其他分子特别极性物质会显著影响预相变。后出现的吸热峰称为主相变(main phase temperature)峰面积较大,来源于磷脂分子中碳氢链的熔融,结构中含有不饱和键会降低主 T_m ,增加碳链长度会提高主 T_m ,同样,结合脂溶性物质主要影响主 T_m 。多组分磷脂形成的脂质体与单组分脂质体的热转变特征不相同。从热分析相图上可以反映出不同组分在脂质双层中的均一状态。如果两种组分的结构相差较大,则影响体系的均一性,将会扩大相变半峰宽($\Delta T_{1/2}$),而且使峰形不对称。如果主 T_m 消失,说明脂质体形成一种介于胶晶态与液晶态之间的一种状态。当脂质体膜由两种以上成分组成时,它们各自有特定的 T_m ,在一定的环境下它们可以同时存在着不同的相(即液晶相及胶晶相)称之为相分离(phase separations),脂质体中添加不同物质,可诱导脂膜表面产生区块结构(domain structure),如药物、表面活性剂等有可能影响脂质体膜的 T_m 变化,从而引起相分离,增加膜的通透性。在 DSC 方法研究中,通过观察 DSC 曲线上脂质体的预 T_m 和主 T_m 、 $\Delta T_{1/2}$ 、 ΔH 及相变峰个数的增减变化来推测脂质体结构性质发生的变化。

2 DSC 在脂质体研究中的应用

2.1 DSC 在脂质体制备方法中的应用

DSC 在脂质体制备方法中的应用,一是用来辅助推断新方法中脂质体形成的过程及原理,另一是为了佐证新方法与传统方法制备的脂质体性质的不同。

Li 等^[1]在一种制备脂质体新方法——冷冻干燥法研究中,采用 DSC 方法来阐述脂质体的形成过程,脂质(大豆卵磷脂为主要成分)与蔗糖溶液在叔丁醇(tBA)/水共溶剂冷却过程中,热相图显示了两个主相变吸热峰(峰 1 和峰 2)。其峰 2 为 tBA/水合物结晶,峰 1 是与共熔物 A 的冷冻过程有关。其中,在冰冻溶液中脂质的内含物引起峰 2 位置的改变,蔗糖内含物主要改变峰 1 的位置,结果提示,在冷冻过程中脂质富积在富含 tBA 相中(tBA 水合物,含有 70% 的 tBA),而蔗糖主要存在富含水相中(共晶物 A,含有 80% 的水)。因为脂质对 tBA 具有更强

的亲合力,而蔗糖难溶于 tBA 中。因而可得出,在 tBA/水溶液中的脂质与蔗糖溶液的冷冻过程为:首先,富含脂质的固态 tBA 水合物从体系中结晶;然后,当温度继续降低时,更多富含脂质的固态 tBA 水合物会结晶,而未冰冻的大量溶液为浓度很高的蔗糖溶液,内含有更高的水分子。由于非结晶蔗糖溶液的存在,所以当温度降低时,大量溶液彻底固化形成蔗糖晶状物。于是,冷冻的溶液分散在蔗糖结晶中富含固体 tBA 水合物。由于蔗糖溶液具有高粘度性,所以产生的 tBA 水合物非常小。当溶剂去除时,蔗糖基质中脂质就会分散成脂质体。

Kaasgaard 等^[2]采用 DSC 来研究多次冷冻/熔融方法对二棕榈酰卵磷脂(DPPC)脂质体的影响。在温度 $-37^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$ 重复测定多层脂质体(MLV)与大单层脂质体(LUV)混悬液,记录每一次熔融的温度及冰融的 ΔH 。研究结果发现,对于 MLV,每次熔融都伴随着 ΔH 增加。相反,LUV 混悬液与熔融次数无关。因而根据冰冻特征可以得出这样的结论:MLV 含有两个水室即内水室和双层膜间水分子。因为膜间水分子在此研究情况下不会结冰,所以 MLV 要经历由冰冻过程引起脱水,这就是实验中观察到的由冰融引起的 ΔH 值增加的原因。另外,热动力学结果提示,由冰冻引起膜间脱水的渗透压改变 MLV 的层状结构。

2.2 DSC 考察药物对脂质体的影响

文献报道,用 DSC 考察了药物与磷脂脂质体间的相互作用,即通过观察药物、磷脂脂质体及药物脂质体的 DSC 曲线的差异,以达到考察药物作用于脂质体成分的部位、对脂质体流动性的影响、药物与生物膜的作用机制、用来解释脂质体具有的药物缓控释作用等。

Budai 等^[3]通过 DSC 与电子顺磁共振(electron paramagnetic resonance, EPR)成像法共同研究了 DPPC 与吗啡衍生物(吗啡、可待因、N-甲基吗啡、N-甲基可待因)分子之间的相互作用。从引起预 T_m 的变化结果发现,吗啡衍生物是主要与脂质的极性基团发生相互作用,从而引起极性头部基团活动能力的下降,在吗啡衍生物中尤其以可待因和甲基可待因作用最为明显。

Kisel 等^[4]采用高灵敏度差示扫描量热仪(high sensitivity differential scanning calorimetry, HSDSC)对 DPPC 脂质体、二棕榈酰磷脂酰乙醇胺(DPPE)(1:1)脂质体和 DPPC、DPPE、胰岛素(25:25:4)脂质体进行

测定,扫描速率为 $1^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 。结果发现, DPPC 和 DPPE 空白脂质体主 T_m 为 41°C , 与 DPPC 单一组分脂质体 T_m 和峰型相同,说明这两种脂质成分相容性良好。当此脂质体包封胰岛素后,在主相变峰较高温度区域出现一个肩峰,并且 ΔH 值轻微降低, T_m 从 41°C 降低到 40°C 。表明一部分胰岛素分子通过疏水键和静电作用机制与脂质双层膜发生相互作用,从而使得脂质体的双层膜在 40°C 以下时为胶晶态,也就是在体温时脂质体为“固态”稳定性好。

Trotta 等^[5]研究发现,不论是未加入表面活性剂甘草酸二钾(dipotassium glycyrrhizinate, KG)形成的脂质体还是加入 KG 形成的柔性脂质体包封药物甲氨蝶呤后, T_m 和 ΔH 都没有改变,说明甲氨蝶呤是包封在脂质体的中心水室中。

Budai 等^[6]采用 DSC 结合 EPR 方法研究了萘啶酸(nalidixic acid)与 DPPC 的相互关系。结果发现,萘啶酸主要与脂质的极性基团结合。但是,从由波长紫外线-B 引发的自由基形成实验结果来看,萘啶酸不仅仅局限于脂质分子的极性头基区域。因为还与 DPPC 脂质体中加入二油酸磷脂酰胆碱(DOPC)的量有关, DOPC 的烃基链部分带有不饱和双键,所以萘啶酸与脂质的相互作用影响到脂质体的各项相变参数。

Bhalerao 等^[7]采用 Du Pont 910 型 DSC 仪分别测定了胆固醇、豆磷脂、药物、空白脂质体和药物脂质体的熔融吸热温度。结果发现,空白脂质体中胆固醇的熔融吸收热从 150.01°C 降至 125.17°C ; 磷脂从 42.64°C 升至 72.2°C , 表明所有的脂质成分在形成脂质双层膜时发生一定程度的相互作用。在 DSC 热相图上,水杨酸脂质体中胆固醇吸热峰从 150.01°C 降至 133.53°C , 而磷脂从 42.64°C 升至 73.44°C , 水杨酸熔融吸热峰的消失,说明药物与双层膜结构发生了显著的相互作用;脂质体成分与活性药物成分的这种相互作用可能改变了脂质体的物理化学性质,从而影响活性成分从脂质体中的转运和释放。

Zhao 等^[8]通过 DSC 观察了紫杉醇/DPPC 脂质体中药物对 DPPC 的 T_m 的影响,空白 DPPC 脂质体在热相图上 41°C 有一个代表碳氢链熔融的尖峰,在 36°C 处有一个小而宽的峰。DSC 分析在药物浓度为 $0.5\text{ mol}\%$ 时, DPPC 预 T_m 消失。在紫杉醇较低浓度时,主 T_m 向较低温度迁移,并且尖峰变为宽峰。 $\Delta T_{1/2}$ 表示磷脂组装的不稳定化,结合单位减小,导

致脂质体双层膜更为松散,从而柔性更强。

2.3 DSC 检测表面活性剂等添加物对脂质体相变温度和热焓的影响

制备脂质体时加入表面活性剂会不同程度地影响着脂质体双层膜的流动性,从而达到脂质体调控药物释放行为或促进药物透皮吸收的能力。

Batenjany 等^[9]研究发现,一种治疗腺癌的 Mucl 粘液疫苗的脂质体,是由合成的 Mucl 粘液脂多肽和脂质 A(lipid A)加入到 DPPC、胆固醇脂质体中制得, DSC 检测结果显示,在加入胆固醇的量为 $20\text{ mol}\%$ 时并有脂多肽存在下, DPPC 双层膜的 T_m 有显著的升高。

Farkas 等^[10]采用 DSC 记录了 β -谷固醇(β -sitosterol)对磷脂囊状小体凝胶(vesicular phospholipid gels, VPG)的 T_m 和 ΔH 的影响。DSC 显示磷脂在某一个温度从 L - β -晶态到 L - α -晶态的 T_m 。如与胆固醇一样,加入 $7\% \sim 33\%$ 的胆固醇会降低脂质体在晶态变为液晶态相变时吸收的热量;胆固醇含量为 $7\% \sim 50\%$ 时,会引起脂质烷烃链进行性地流动性增加。相似地, β -谷固醇比胆固醇脂溶性强而且比胆固醇结构平面性(planar)稍弱,能有效地阻止类似在胆固醇-游离磷脂系统中出现的现象:在 T_m 以下时碳氢链的重组和结晶。增加 β -谷固醇 ($10\text{ mol}\% \sim 35\text{ mol}\%$) 时 ΔH 降低,脂质双层膜流动性增加。以 β -谷固醇的量为横坐标, ΔH 为纵坐标做一曲线,结果发现此曲线呈 S 形,可以看出, β -谷固醇为 $15\text{ mol}\% \sim 25\text{ mol}\%$ 时 ΔH 变化最大,这一结果与包封的模型药物氯乙啶体外释放实验结果一致,在 β -谷固醇为 $15\text{ mol}\% \sim 25\text{ mol}\%$ 时,药物释放量变化值最大。

El Maghraby 等^[11]采用 HSDSC 研究边缘激活剂(edge activator)如胆酸钠、油酸、柠檬烯、Tween-80 和 Span-80 对 DPPC 脂质体 DSC 曲线的影响。结果表明,从预相变峰的消失,以及主 T_m 和 ΔH 的变化,推测到不同浓度的促进剂在不同程度改变着脂质体的结构特征和热力学性质,并且提示促进剂与脂质体在一定的浓度比范围内才能很好地发挥药物透皮作用,由于促进剂浓度高到一定程度时形成了胶束,从而降低了药物的透皮吸收。

Wolka 等^[12]采用 DSC 研究了新型皮肤促进剂十二烷基-2-(N,N -二甲基)丙酸酯(dodecyl-2-(N,N -dimethylamino)propionate, DDAIP)与 DPPC 脂质体的相互作用,同时研究了促进剂浓度对脂质 ΔH 的影

响。随着 DDAIP 浓度从 5 mol% 增至 50 mol% 时, 主相变峰向较低温度区域移行且峰形加宽, 预相变峰也随着浓度的提高向较低温度区域移行, 并在促进剂增至 20% 时消失。主相变和预相变 ΔH 随着 DDAIP 的升高而降低, 说明促进剂使得介于双层膜间的波状胶晶与液晶相失去稳定性。在 DDAIP 浓度大于 33.3% 时, 出现一个明显的 T_m , 提示发生了促进剂-脂质复合物两个相的分离。研究结果提示, DDAIP 通过作用于磷脂双层膜极性区域同时也增加了脂质碳氢链的活动自由度从而促进药物的转运。

Trotta 等^[13]研究了一种治疗皮肤病抗炎药物 KG, 它也是一种表面活性剂与脂质体的相互关系。作者分别制备了 KG 水包油型乳剂、KG 脂质体和 KG 脂质体分散在水包油型乳剂。用 DSC 来评价 KG 与氢化大豆卵磷脂(HPC)脂质体之间的关系。结果显示, T_m 为 $(49.8 \pm 0.2)^\circ\text{C}$ 和 ΔH 为 $(7.8 \pm 0.4) \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, 文献报道 DPPC 的 T_m 为 41.4°C 和 ΔH $8.2 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, 二硬脂酰甘油磷脂酰胆碱(DSPC)的 T_m 为 54.5°C 和 ΔH $10.2 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。此研究中所用的 HPC 包含一些氢化脂质混合物成分, 所以碳氢链以全反式构象形成高度整齐有序的胶晶态存在于纯的 DPPC 脂质体中, 所以 HPC 预相变峰消失。脂质体包封 KG 后 T_m 降至 $(48.6 \pm 0.2)^\circ\text{C}$ 和 ΔH 降至 $(7.8 \pm 0.6) \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ 。空白 HPC 脂质体 $\Delta T_{1/2}$ 为 $(0.9 \pm 0.1)^\circ\text{C}$, 而包封 KG 后的脂质体增至 $(1.3 \pm 0.2)^\circ\text{C}$ 。 T_m 的降低可能表示表面活性剂干扰了紧密结构特征, 因而使脂质双层膜的流动性增加。不同的表面活性剂会不同程度地影响脂质双层膜的流动性, 主要原因是表面活性剂具有不同的亲水-亲油平衡(HLB)值。在脂质体研究中常见的表面活性剂亲脂性顺序为: Span-80 > Tween-80 > 胆酸盐。胆酸盐(脂质、表面活性剂摩尔比 3.6:1)时产生 ΔT_m 为 0.79°C , $\Delta T_{1/2}$ 增加 0.7°C 。考虑到 KG 与胆酸盐有相同的 HLB 值, 当脂质量与 KG 的摩尔比也为 3.6:1 时 ΔT_m 为 1.2°C , $\Delta T_{1/2}$ 增加 1.25°C 。所以当 KG 包封于脂质体中, 与胆酸盐一样影响紧密结构并使脂质流动性增加。同时, DSC 热相图上显示, HPC:KG(4:1)脂质体水包油型乳剂在 $(64.7 \pm 1.2)^\circ\text{C}$ 出现一个吸热峰, 与 HPC 和 KG 水包油型乳剂的 DSC 相变峰出现在同一温度, 从而推断此峰表示是乳化剂的 T_m , 另外, 在 $(49.6 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 出现一个

$\Delta T_{1/2}$ 为 $(3.6 \pm 0.8)^\circ\text{C}$ 的宽峰, 表明脂质体结构有一定程度的破坏。

Trotta 等^[5]采用 DSC 方法研究了甲氧蝶呤与 HPC 脂质体及加入表面活性剂 KG 形成的柔性脂质体的相互作用。结果显示, HPC 脂质体 T_m 为 $(49.7 \pm 0.2)^\circ\text{C}$, ΔH 为 $(37.7 \pm 0.5) \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$ 。脂质体中加入 KG 后, T_m 和 ΔH 值分别为 $(48.6 \pm 0.2)^\circ\text{C}$ 和 $(35.7 \pm 0.5) \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$ 。 T_m 和 ΔH 值的降低可能表示表面活性剂 KG 紊乱了脂质体的包裹特征, 使脂质双层膜流动性增大。

2.4 DSC 检测小分子物质对脂质体性质的影响

Tran 等^[14]采用 DSC 结合荧光法研究了小分子物质乙醇对 DSPC 脂质体及 DSPC、2 mol % 胆固醇形成的脂质体预 T_m 和主 T_m 的影响。结果发现, DSPC 脂质体随着乙醇浓度的增加, 预 T_m 急剧降低, 而且峰面积很快减少。当乙醇浓度增至 $0.69 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 预 T_m 峰已几乎检测不到。通过 DSC 热(heating)扫描图谱可观察到, DSPC 脂质体及 DSPC、2 mol % 胆固醇脂质体在当乙醇浓度分别小于 0.5 和 0.6 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 以下时, 主 T_m 也是随着乙醇浓度的增加而降低。而当乙醇浓度大于 0.5 和 0.6 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 主 T_m 随着乙醇浓度的增加而升高, 可见主 T_m 的变化呈现双相效应, 而且 DSPC 脂质体比 DSPC、2 mol % 胆固醇脂质体的主 T_m 高 $0.1 \sim 2^\circ\text{C}$ 。结果表明, DSPC 形成了一种互相交叉胶晶态比短脂肪链磷脂形成的脂质体更为稳定。在 DSC 冷却(cooling)扫描图谱可观察到, 不含胆固醇的 DSPC 脂质体中, 当乙醇浓度大于 $0.86 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时, 在主 T_m 峰旁有一肩峰。随着乙醇浓度的增加, 此肩峰离主 T_m 峰越来越远。在 DSPC 和 2 mol % 胆固醇脂质体系统中, 肩峰出现在热扫描图中也出现在冷却扫描图中, 在热扫描中, 肩峰比主 T_m 峰温度低, 而在冷扫描中, 此峰出现在主 T_m 峰较高温度的地方。

2.5 DSC 检测高分子物质对脂质体的作用

Hashizaki 等^[15]通过 DSC 方法研究了不同二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇(DSPE-PEG)对脂质体主 T_m 的影响。脂质双层膜在 T_m 以下和以上时分别处于胶晶态和液晶态。磷脂的 T_m 与碳氢链的长度、不饱和键及亲水基团的种类相关。热相图显示, DPPC 脂质体 DSC 尖峰在加入 DSPE-PEG 时变成一个带有肩峰的宽峰。结果提示, 加入 DSPE-PEG 后 DPPC 双层膜结构中出现了侧向相分离现象。PEG-

脂质体的相分离现象是由于 PEG 链与链之间发生范德华力而相互缠绕及链内和链间的氢键作用的结果。另外 ,DPPC 双层膜的主 T_m 除了加入 DSPE-PEG5000 外 , T_m 值均有所增高 ,而且随着 DSPE-PEG 量的增加 , T_m 值增加越大。研究者为了进一步证明是否发生侧相分离 ,还采用了冰折电镜技术。

Dhoot 等^[16]利用海藻酸钠包覆异硫氰基荧光素标记的牛血清白蛋白 DOPC 脂质体来评价多糖对蛋白类药物脂质体控制药物释放系统的调节功能 ,研究中采用 DSC 方法分析海藻酸在脂质体系中的作用 ,结果发现 ,DOPC 脂质体在 1.5% 海藻酸溶液中 , T_m 没有发生明显变化 ,而相转变 ΔH 减少了 18% ;另外 ,还发现海藻酸作用于由 DOPC、胆固醇形成的脂质体时 ,其 ΔH 则下降 30%。 ΔH 的下降说明海藻酸盐插入脂质双分子层中 ,从而佐证了海藻酸的作用是加大了脂质体膜的流动性 ,是导致蛋白质从微囊脂质体中快速释放的原因 ,而且胆固醇的存在增加了快速释放的效应。研究同时还发现 ,脂质体在海藻酸溶液中孵育 24 h 后不论是 T_m 还是 ΔH 都不再变化 ,因而推测海藻酸与脂质体的相互作用是快速的。

Nishijo 等^[17]采用 DSC 和 HPLC 法共同研究了环糊精 (CD) 与 DPPC 脂质体的相互作用。DPPC 脂质体的胶晶态转变为液晶态时 T_m 和 ΔH 会由于 α -CD、 β -CD、 γ -CD、(2,6-二-O-甲基)- β -CD (DOM- β -CD)、(2,3,6-三-O-甲基)- β -CD (TOM- β -CD) 和 2-羟丙基 β -CD 的存在而不同。其中 ,在 α -CD 和 DOM- β -CD 存在下 , T_m 不变 , ΔH 减小。结果提示 α -CD 和 DOM- β -CD 提取脂质体中的 DPPC 成分并在双层膜基质外与其形成了包含物 ,所以造成脂质体中大量磷脂分子的减少 ,从而导致 ΔH 降低。DPPC 在 TOM- β -CD 存在下 ,吸热峰加宽 , T_m 稍有下降。由于 TOM- β -CD 具有疏水性 ,可能是 TOM- β -CD 分子与脂溶性药物和脂质体作用方式相似 ,与脂质体磷脂烃链部分相互作用 ,但是从结构上来看 ,TOM- β -CD 分子含有 7 个糖苷氧原子 ,形成一个椭圆形扭曲的七边形 ,与烃链作用力较弱。在 β -CD、 γ -CD、HP- β -CD 存在下 ,脂质体的 T_m 不受影响 , ΔH 没有改变。实验结果表明 ,CD 对脂质体 T_m 和 ΔH 的影响依次为 : DOM- β -CD > α -CD > TOM- β -CD。

3 结语

综上所述 ,DSC 是一种现代化热分析技术 ,在脂

质体研究中发挥着越来越重要的作用 ,它常与其他研究方法如 EPR、核磁共振 (NMR) 和傅立叶红外光谱 (FTIR) 等方法来共同佐证脂质体实验研究结果。研究者通过采用 DSC 检测手段 ,观察脂质体在不同实验条件下 T_m 高低变化、相变峰型形状、 ΔH 值升降来推测脂质体结构的变化来优化处方、佐证实验结论及研究药物与生物膜的作用机制。随着 DSC 技术在脂质体研究中的推广和应用 ,对提高脂质体基础研究及脂质体新剂型的应用研究将起到很大的促进作用。

参 考 文 献

[1] Li C , Deng Y. A novel method for the preparation of liposomes : freeze drying of monophasic solution[J]. *J Pharm Sci* , 2004 , 93(6) : 1403 - 1414.

[2] Kaasgaard T , Mouritsen OG , Jørgensen K. Freeze/thaw effects on lipid-bilayer vesicles investigated by differential scanning calorimetry[J]. *Biochim Biophys Acta* , 2003 , 1615(1/2) : 77 - 83.

[3] Budai M , Szabó Z , Szögyi M , et al. Molecular interactions between DPPC and morphine derivatives : a DSC and EPR study[J]. *Int J Pharm* , 2003 , 250(1) : 239 - 250.

[4] Kisel MA , Kulik LN , Tsybovsky IS , et al. Liposomes with phosphatidylethanol as a carrier for oral delivery of insulin : studies in the rat[J]. *Int J Pharm* , 2001 , 216(1/2) : 105 - 114.

[5] Trotta M , Peira E , Carlotti ME , et al. Deformable liposomes for dermal administration of methotrexate[J]. *Int J Pharm* , 2004 , 270(1/2) : 119 - 125.

[6] Budai M , Szabó Z , Zimmer A , et al. Studies on molecular interactions between nalidixic acid and liposomes[J]. *Int J Pharm* , 2004 , 279(1/2) : 67 - 79.

[7] Bhalerao SS , Raje Harshal A. Preparation , optimization , characterization , and stability studies of salicylic acid liposomes[J]. *Drug Dev Ind Pharm* , 2003 , 29(4) : 451 - 467.

[8] Zhao L , Feng SS , Go ML. Investigation of molecular interactions between paclitaxel and DPPC by Langmuir film balance and differential scanning calorimetry[J]. *J Pharm Sci* , 2004 , 93(1) : 86 - 98.

[9] Batenjany MM , Boni LT , Guo Y , et al. The effect of cholesterol in a liposomal Muc1 vaccine[J]. *Biochim Biophys Acta* , 2001 , 1514(2) : 280 - 290.

[10] Farkas E , Schubert R , Zelkó R. Effect of β -sitosterol on the characteristics of vesicular gels containing chlorhexidine[J]. *Int J Pharm* , 2004 , 278(1) : 63 - 70.

- [11] El Maghraby GM , Williams AC , Barry BW. Interactions of surfactants (edge activators) and skin penetration enhancers with liposomes [J]. *Int J Pharm* , 2004 , 276(1/2) :143 - 161 .
- [12] Wolka AM , Rytting JH , Reed BL , et al . The interaction of the penetration enhancer DDAIP with a phospholipids model membran [J]. *Int J Pharm* , 2004 , 271(1/2) 5 - 10 .
- [13] Trotta M , Peira E , Debernardi F , et al . Elastic liposomes for skin delivery of dipotassium glycyrrhizinate [J]. *Int J Pharm* , 2002 , 24(2) 319 - 327 .
- [14] Tran R , Ho S , Dea P . Effect of ethanol on lipid bilayers with and without cholesterol : the distearoylphosphatidylcholine system [J]. *Biophys Chem* , 2004 , 110(1/2) 39 - 47 .
- [15] Hashizaki K , Taguchi H , Itoh C , et al . Effects of poly (ethylene glycol X PEG) chain length of PEG-lipid on the permeability of liposomal bilayer membranes [J]. *Chem Pharm Bull* (Tokyo) , 2003 , 51(7) 815 - 820 .
- [16] Dhoot NO , Wheatley MA . Microencapsulated liposomes in controlled drug delivery : strategies to modulate drug release and eliminate the burst effect [J]. *J Pharm Sci* , 2003 , 92 (3) 679 - 689 .
- [17] Nishijo J , Mizuno H . Interactions of cyclodextrins with DPPC liposomes . Differential scanning calorimetry studies [J]. *Chem Pharm Bull* (Tokyo) , 1998 , 46(1) :120 - 124 .

药物传送中的纳米混悬液

艾 萍 , 金义光编译 王 林校

(军事医学科学院放射医学研究所 , 北京 100850)

摘要 : 目前 , 许多候选新药因不溶于水 , 生物利用度低而放弃研发。应用结晶纳米混悬液可解决药物的溶解问题 , 改善药代动力学特征。纳米混悬液可通过匀化、湿磨等方法制备 , 在口服、注射、肺部及中枢神经系统给药中都发挥着优势。该技术为未来药物研究提供了新方法。

关键词 : 药物传送 ; 纳米混悬液

中图分类号 : R943 文献标识码 : A 文章编号 : 1001-0971(2005) 01-0061-03

药物纳米混悬液与纳米粒和固体脂质纳米粒不同 , 它是用表面活性剂稳定的纯药物粒子组成的亚微米级胶体分散系。目前 , 新药高通量筛选得到的化合物经常分子量大、脂溶性强 , 因而溶解度不佳。纳米混悬液能有效地解决药物的溶解问题 , 近来该领域研究极为活跃。

1 适用范围

与脂质体、乳剂等脂质系统相似 , 纳米混悬液技术可用于水不溶而脂溶性强的化合物。另外 , 它还适用于水油都不溶的化合物 , 后者一般晶格能大 , 熔点高。纳米混悬液解决了非溶解必需的药物传送问题。致密的固体粒子载药量大 , 适合大剂量给药。同时高载药量可减少给药体积 , 对只能小体积给药的肌注和眼部给药很重要。通常用过量助溶剂增溶不溶性药物的方法会带来毒性 , 用溶剂分散法制备的纳米混悬液不会有助溶剂的毒副作用 , 而使一些

曾被放弃的候选药物又得以应用。纳米混悬液的微粒特性可改变药物静注的药代动力学特征 , 有高效低毒的效果 , 粒子变小促进溶出 , 能解决许多与口服生物利用度低相关的问题 , 药物呈固态可使其化学稳定 , 小粒子沉降慢 , 使其物理稳定。

2 制剂理论

纳米粒可通过分子沉积或微米级粒子破碎获得 , 该过程产生新表面 ΔA , 并需消耗自由能 ΔG , 其中 $\Delta G = \gamma_{s/l} \cdot \Delta A$ 。系统具有减少表面积增加的趋势 , 并会通过晶核溶解或粒子聚集达到 , 而表面活性剂可降低 $\gamma_{s/l}$, 抑制这种趋势。离子和非离子表面活性剂有互补作用 : 前者加强粒子间静电排斥 , 后者增强空间排斥 , 防止聚集。因为粒子靠得太近也会产生聚集 , 所以粒子间需要高能屏障。非离子聚合物的疏水链可包裹粒子 , 而亲水端朝向水 , 可达到此目的。聚合物的包裹有抑制晶体成长和减小粒径的双重功效。熵意义的空间作用比静电排斥作用对温度更敏感 , 因此只用聚合物稳定的混悬液会因温度