

文章编号：(2009)02-0052-07

静脉注射用固体脂质纳米粒的应用前景分析

贺小玲, 王东凯, 李林穗

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要：目的 分析静脉注射给药的固体脂质纳米粒的工业化制备可能和临床应用前景。方法与结果 查阅了20篇国内外有代表性的文献并进行比较、归纳和分析。综述了几种现有SLN制备方法中各步骤的工业化潜力及存在问题，并展望了静脉注射的临床应用前景，其中包括混悬液制备、灭菌、冻干和喷雾干燥、物理化学稳定性、辅料安全性等。结论 现有手段中高压均质法制备静脉注射用SLN具有良好的工业化潜力。提高SLN载药量、建立准确的SLN表征手段优化制剂处方与工艺、研究开发新型可注射用辅料和迅速有效的辅料安全性评价方法利于将SLN静脉注射剂推向临床应用。

关键词：药剂学；固体脂质纳米粒；静脉注射；工业化生产；灭菌；安全性

中图分类号：R94 **文献标志码：**A

静脉注射剂，具有药效迅速、剂量准确、作用可靠（可避免首过作用）、适用于不宜口服的药物与不能口服药物的病人的给药等诸多其他剂型不可替代的特点，在临床上发挥着不可或缺的作用。然而，一般注射剂的使用不便、注射疼痛、安全性低于口服制剂及无缓控释作用等缺点也在制约着其使用。固体脂质纳米粒（solid lipid nanoparticles, SLN）是于20世纪90年代中期发展起来的一种以固体脂质为粒子基质、粒径在纳米范围内的新型药物传递系统^[1]，目前其研究已覆盖口服、局部应用、透皮吸收及注射等多种给药途径，其中，SLN静脉注射具有提高靶向性、缓控释药物及降低药物毒副作用^[2-4]等优点，故制备可用于临床的SLN静脉注射剂已成为目前世界范围内相关领域科学家们努力的方向之一。

自第一个局部应用的SLN产品Nanobase推向市场，至最近基于纳米结构脂质载体（naonostructured lipid carriers, NLC）这一新型SLN概念研发的化妆品用品正式面世^[5]，化妆品领域SLN的工业化生产的可行性已经得到证实。然而对于在各种剂型中要求最为严格的静脉注射剂，将其应用于临床和进行工业化生产仍具有很长的距离。理想的静脉注射剂应该具备以下几个基本要求：a. 有较高的增溶药物能力或载药量；b. 不含有不良反应大的表面活性剂，如cremopher；c. 至少与现有的普通市售制剂同样有效；d. 2年以上的保质期；e. 可使用标准化设备进行生产制备等^[6]。

本文作者以静脉注射剂的基本要求为着眼点，对现有的SLN制备、灭菌、冻干方法、辅料安全性等方面进行分析与综述。

1 混悬液的制备

混悬液制备是SLN产品制备的第一步，对于应用于静脉的纳米分散体系，为避免血栓的形成，制剂的粒径有着严格的要求（ $< 1 \mu\text{m}$ ）^[1]，同时，分散系的窄分布也是制剂的稳定性要求之一，为达到这些目的，研究者们采用了高压乳匀法、微乳法、溶剂扩散法、超声法、薄膜接触器法等多种方法。

收稿日期：2008-05-05

作者简介：贺小玲(1983-)，女(汉族)，山西临汾人，硕士研究生，Tel. 024-23986310, E-mail hexiaoling@126.com；王东凯(1962-)，男(汉族)，辽宁沈阳人，副教授，主要从事药剂学研究，Tel. 024-23986310, E-mail wangdkxy@126.com。

1.1 高压乳匀法

高压乳匀法是采用高压均质技术处理得到SLN混悬液的方法。根据制备过程中温度控制的差异，高压乳匀法可分为热乳匀法与冷乳匀法。前者是将药物与在脂质熔点5℃以上熔融后作为油相，相同温度下与含表面活性剂的水相制备初乳，一般而言在高压均质机中^[7]50 mPa的压力下循环3次即可制备粒径符合要求的SLN混悬液。后者主要用于对温度敏感的药物或亲水性药物，将药物与脂质熔融后迅速在液氮中形成冷却并粉碎，在高速搅拌条件下与水相形成粗混悬液，在室温或室温以下条件下过高压乳匀机形成SLN，一般采取50 mPa压力，循环5次^[1]。张晓佳等人采用80 mPa压力循环4次制备了维甲酸NLC混悬液，平均粒径约为80 nm^[8]。

混悬液脂质质量分数的提高是载药量增加的基础之一。Lippacher等人采用高压乳匀法制备脂质质量分数达40%的混悬液，且粒径分布较窄（多分散性系数 < 0.2）^[9]。

高压均质技术早已应用于静脉脂肪乳剂的生产，采用高压均质法制备SLN混悬液与脂肪乳剂的生产流程相似，工业生产成本较低，产品化前景良好。

1.2 微乳法

微乳法即将熔融的固体脂质、表面活性剂和助表面活性剂在搅拌条件下与水相形成的热初乳，用特制的恒温注射器迅速分散于过量的冷水中，形成SLN混悬液。Emilio Marengo等人采用此法制备粒径小于100 nm的SLN混悬液，改进设备后可每次分散100 mL的热初乳，并配有0.22 μm的过滤除菌终端，具有一定的工业化潜力^[10]。该法的缺点是脂质质量分数低，需采用超滤或冻干的方法以增大纳米粒的浓度，能耗较大，此外所需的表面活性剂与助表面活性剂的浓度大，存在安全隐患，批准用于临床应用的可能较小^[1]。

1.3 溶剂扩散法

溶剂扩散法即将脂质溶解于与水不互溶的有机溶剂中（如甲苯、氯仿），与水相乳化后减压除去有机溶剂，在除去有机溶剂的过程中形成SLN。此法的主要优点是制备过程中可以避免加热，适用于热不稳定的药物。Westesen分别采用溶剂扩散法与高压乳匀法制备了以磷脂与甘氨酸钠为表面活性剂的SLN，前者得到的SLN粒径为28 nm，而后者为124 nm，究其原因如下：表面活性剂混合物在溶剂中的乳化效果比其在熔融的脂质材料中更强，此外，熔融脂质中的表面活性剂黏度大，在高压乳匀过程中需要更大的能量促进乳化^[11]。但这也与所用的表面活性剂有关，采用磷脂与非离子表面活性剂，高压乳匀法所制备的SLN粒径小于溶剂扩散法。

不过从技术角度来讲，有机溶剂很难完全去除，将是限制此法制备临床可用的SLN制剂的主要因素。溶剂扩散法制备的SLN混悬液，同微乳法相同，脂质质量分数低，需采取超滤等方法进行浓缩以提高载药量。

1.4 超声法

采用超声法降低SLN的粒径，由于使用的实验室常见设备，操作方便，被广泛应用于SLN的研究。Siekmann等人采用超声法制备SLN其粒径分布于30~180 nm之间^[12]。然而，超声法造成制剂的金属污染较为严重，所需表面活性剂浓度高，制得的混悬液脂质质量分数低，限制了此方法的应用，工业化生产

意义不大。

1.5 薄膜接触器法

Charcosset等人将维生素E与脂质熔融，如图1所示在高压作用下通过表面用 ZrO_2 修饰陶瓷膜的模孔形成微小的液滴进入薄膜舱，含Tween的水相在薄膜舱中循环，将脂质液滴从出膜孔带出，室温下冷却即得SLN，称为薄膜接触器法（membrane contactor）。此法成功制备了维生素E-SLN，其包封率接近100%。由于装置简单，SLN的粒径可通过膜孔大小和水相温度调节，设备容易放大生产，薄膜接触器法有较好工业生产前景^[13-14]。

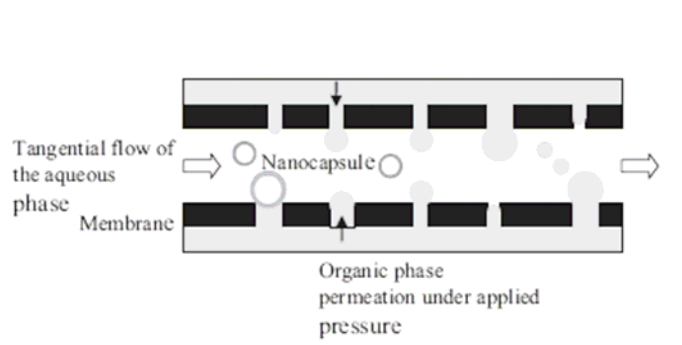


Fig.1 The equipment of the membrane contactor

2 SLN 的灭菌

无菌是静脉注射给药制剂的基本要求之一。但不同的灭菌方式、灭菌参数以及制剂的处方组成均可能影响灭菌后制剂的物理化学稳定性和释药行为。

Schwarz 等人研究了不同热压灭菌条件对不同SLN的粒径和zeta电位的影响。结果发现使用 poloxamer 188制备的SLN，由于poloxamer 188的临界絮凝温度为75℃，灭菌过程中制剂发生絮凝。而磷脂不受此影响，热压灭菌前后制剂基本稳定。加热灭菌的温度也影响着制剂的稳定性，温度的升高会不同程度影响乳化剂的流动性和亲水性，且加热过程中固体脂质熔化，使SLN混悬液变成O/W型乳剂，需降温后再结晶形成固态粒子，增加了灭菌后粒子集聚粒径变大的风险。将流通空气灭菌的温度从121℃降至110℃可在很大程度上避免絮凝的产生^[7]。

此外，降低安瓿内脂质质量分数与表面活性剂浓度可在很大程度上避免粒径的增大和胶凝的产生，同时充入氮气也可在灭菌过程中对SLN的混悬液产生保护效果，保护作用的机理可能是抑制化学反应产生。

射线灭菌是注射剂常用的灭菌方式之一。对于SLN，辐射后产生的游离辐射可能不会对产品产生影响，但也可能会引发二级反应导致产品的性质改变，产品中分子的高流动性（液态或半固态）和氧的存在都是辐射灭菌诱发降解反应的有利条件。此法适用于含热敏性药物和 poloxamer为表面活性剂的制剂^[7]。

过滤除菌对于粒子小于0.2 μm的SLN混悬液而言是最为理想的灭菌方式，不过需要较高的操作压力。上文提及的 Emilio Marengo 就采用了0.22 μm的微孔滤膜过滤除菌的方法，该方法的优点是除菌前

后制剂的物理化学稳定性及释药行为变化小。

3 储存稳定性、冷冻干燥与喷雾干燥

SLN的储存稳定性是其产品化的基本要求之一，包括物理稳定性与化学稳定性2个方面，主要是防止降解与保持原有粒径。Freitas等人发现^[1]SLN储存过程中粒子粒径的增大与能量（即温度与光照）输入SLN体系有关。相同的SLN混悬液，在各光照条件下出现胶凝的时间分别为：人工光照7 d、自然光3个月、避光4个月；而在冰箱保存的SLN其粒径可比在高温条件下的稳定期长180 d。

粒径窄分布是阻止Ostwald熟化导致晶体变大的前提。有文献报道其制备的SLN可在12~36个月内保持稳定^[7]。不过大多数情况下，SLN混悬液都会在短时期内出现粒径增大的情况。采用冷冻干燥或喷雾干燥可有效避免SLN的奥斯特瓦尔德熟化效应与水解反应，但必须注意的是，混悬液 固体 混悬液这2个相变过程都会导致SLN体系的不稳定。去除水分的步骤会导致制剂的等渗性和pH改变，而再分散步骤，至少在其初期，由于此时的水分含量低，脂质质量分数高，渗透压高，会产生粒子集聚现象。

冻干过程会降低表面活性剂的保护作用，对于冻干的SLN混悬液，脂质质量分数应不超过5%。冻干保护剂，如山梨醇、乳糖、海藻糖等等，加入SLN混悬液中，阻止了脂质纳米粒之间的直接接触，并与粒子表面的表面活性剂的极性集团相互作用，起到了“伪水化层”的作用，可防止冻干过程中粒子的聚集。Schwarz等人详细研究了SLN的冻干过程，结果表明质量分数在10%~15%之间的葡萄糖、甘露糖、麦芽糖、海藻糖均有很好的保护效果^[15]。

此外，未包封的药物分子在冻干过程中形成高浓度的药物溶液，可能影响SLN的zeta电位、渗透压或pH值，故SLN装载的药物对冻干结果也有较大影响。Schwarz推荐SLN的预冻在液氮中迅速进行，不过也有研究者采用慢冻条件得到了较好的结果，引入退火过程也可提高冻干SLN的质量^[15-16]。

与冷冻干燥相比，喷雾干燥的能耗较低。Freitas采用喷雾干燥技术制备了可供静脉注射的SLN，由于高温喷雾干燥可能导致粒子集聚，进行喷雾干燥的脂质熔点最好大于70℃。以乙醇-水混合物代替纯水作为分散介质可降低进气口温度，故可防止脂质的熔化。在喷干前的SLN分散体中加入糖类或降低脂质含量有利于在喷雾干燥中保持再分散后SLN的粒径^[17]。

4 脂质的降解

SLN制备过程及贮存过程中辅料保持良好的化学稳定性是一个成功的载药SLN处方的必要条件。相对于SLN所载的活性物质的大量稳定性数据，研究者对构成SLN的脂质本身进行的稳定性研究较少。Anna^[18]首次对不同甘油酯与表面活性剂浓度下的SLN中的脂质化学稳定性进行全面系统的分析，并对脂质的化学性质和储存条件进行长期考察（24个月）。为防止制备方法带来的差异，所有的SLN均采用高压乳匀法制备。试验结果表明，制备过程本身对形成粒子基质的脂质辅料的化学稳定性没有影响，脂质为三甘油酯的SLN在25℃条件下只有微量的降解。Dynasan 188的化学稳定性最好（2年内损失 < 4%），可见制备成SLN的脂质具有良好的化学稳定性。

5 辅料安全性

SLN的主要优点之一是采用生物相容性好的脂质材料,如脂肪酸(硬脂酸、棕榈酸、癸酸、二十二酸等)、甘油酯{三月桂酸甘油酯(dynasan 112)、三棕榈酸甘油酯(dynasan 116)、三硬脂酸甘油酯、三肉豆蔻酸甘油酯(dynasan 114)、单硬脂酸甘油酯(imwitor 900)等}、蜡质类(e.g. 鲸蜡醇十六酸酯(dynasan118))和类固醇类(例如:胆固醇)等,多为GRAS(generally recognized as safe)级别,产生急性毒性与长期毒性的可能性很低。尽管如此,静脉注射脂质材料的安全性尚需验证。由于这些制备SLN常用的脂质(单脂肪酸甘油酯、长链脂肪酸等),目前基本上都还未曾通过相关药政部门的批准用于静脉给药,故SLN的研究目前仍停留在临床前研究阶段。此外,混合脂质可以改善SLN的载药量与稳定性,在SLN的制备中广为应用,然而脂质材料的微小差异都可能引起SLN的质量改变(如zeta电位和结晶速度),从而影响其释药行为^[7],脂质辅料的生产重现性也将是将是影响SLN的安全性的重要因素。

同时,可用于静脉注射的表面活性剂的种类与浓度的限制也大大制约了SLN的应用。

6 挑战与展望

作为一种可替代聚合物纳米粒的药物传递系统,SLN在控制药物释放,稳定性和生物相容性方面都显示出了其优势。然而对于设计成静脉途径给药的SLN,还有诸多方面的问题需考虑。

a. 载药量。对于静脉注射的药物,给药体积决定SLN必须具备一定的载药能力。近年来发展起来纳米结构脂质载体,脂质组成中增加了液态油,在防止脂质晶型转化、提高制剂稳定性的同时,有效地提高了制剂载药量^[19]。

b. 胶凝现象。胶凝是SLN常见的稳定性问题之一,大量胶体级粒子迅速不可逆消失,制剂黏度急剧变大。高温、光照甚至纳米粒子与异表面的多次接触或剪切力作用(例如:通过注射器针头)都有可能导致胶凝的发生,后者在制备静脉注射用SLN时尤其应注意,可能会成为限制临床使用的因素。

c. 热原。静脉注射剂应用前必须进行热原检测,而SLN可能在鲎试验法检测过程中胶凝^[7]。

d. 辅料的安全性。一般认为SLN具有良好的生物相容性是因为脂质基质为生理物质且在体内存在代谢途径,也有研究称低质量分数的SLN对巨噬细胞不存在长期细胞毒性和免疫调节方面的影响。尽管如此,仍有报道称SLN的微小粒子被淋巴细胞等吞噬后,可能诱导细胞凋亡^[20],故对于SLN的安全性还应进行持续深入的研究。

e. 复杂的物理存在状态。大多报道将SLN描述为纳米固体脂质粒子,然而事实上SLN可能是与药物纳米晶体、脂质体、胶束、混合胶束和微乳(NLC)等多种胶体体系共存并处于一种动态平衡状态,SLN本身也以多种脂质晶型和过冷态状态存在^[7],这些因素对SLN的稳定性和释药行为都有重要影响,也是SLN研究的难点之一。

总之,SLN作为一种新型给药系统应用于静脉注射,虽然其制备技术日趋成熟并具备了初步工业化生产的基础,但受安全性和制剂稳定性方面的限制,其应用目前还暂时处于研究阶段。但我们有理由相信,它的发展和完善必将会使人类传统用药方式发生一场全新变革。笔者认为,将固体脂质纳米粒推向临床应用,提高SLN的载药量、研究开发新型可注射用辅料、建立迅速有效的辅料安全性评价方法、提高脂质生产标准并降低其批间差异、发展更为准确的SLN表征方法等等都是今后将静脉注射用SLN推向

临床研究需解决的主要问题。

参考文献:

- [1] WISSING S A, KAYSER O, MULLER R H. Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery [J]. *Advanced Drug Delivery Review*, 2004, 56: 1 257-1 272.
- [2] HARIVARDHAN R L , SHARMA R K , CHUTTANI K, et al. Influence of administration route on tumor uptake and biodistribution of etoposide loaded solid lipid nanoparticles in Dalton's lymphoma tumor bearing mice[J]. *Controlled Release*, 2005, 105: 185 – 198.
- [3] 毕秀丽, 黄桂华, 张娜, 等. 替莫唑胺固体脂质纳米粒在动物体内药动学及组织分布研究[J]. *中国药学杂志*, 2007, 42(21): 1 655-1 660.
- [4] 厉英超, 董蕾, 贾皓, 等. 水飞蓟宾固体脂质纳米粒的制备及抗肝纤维化作用[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2007, 28(5): 517-520.
- [5] MULLER R H, RIMPLER C, PETERSEN R, et al. A new dimension in cosmetic products by nanostructured lipid carriers (NLC) technology [J]. *Euro Cosmetics*, 2007, 15: 32 – 37.
- [6] PANAYIOTIS P C, MAHESH V C, ROBERT S. Advanced in lipid nanodispersions for parenteral drug delivery and targeting[J]. *Advanced Drug Delivery Review*, 2008, 60: 757 – 767.
- [7] WOLFGANG M, KARSTEN M. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications [J]. *Advanced Drug Delivery Review*, 2001, 47(2-3): 165-169.
- [8] 张晓佳, 夏强, 马全红. 高压均质法制备载有维甲酸的纳米结构脂质载体[J]. *过程工程学报*, 2005, 5: 54-57.
- [9] LIPPACHER A, MULLER R H, MADER K. Preparation of semisolid drug carriers for topical application based on solid lipid nanoparticles [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2001, 214: 9-12.
- [10] EMILIO M, ROBERTA C, OTTO C, et al. Scale-up of the preparation process of solid lipid nanospheres. Part I[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2000, 205: 3 – 13.
- [11] SIEKMANN B, WESTESEN K. Investigations on solid lipid nanoparticles prepared by precipitation in O/W emulsions[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 1996, 43: 104 – 109.
- [12] SIEKMANN B, WESTESEN K . Melt-homogenized solid lipid nanoparticles stabilized by the nonionic surfactant tyloxapol. I. Preparation and particle size determination[J]. *Pharm Pharmacol Lett*, 1994, 3: 194 – 197.
- [13] CARHERINE C, ASSMA A E, HATEM F. Preparation of solid lipid nanoparticles using a membrane contactor[J]. *Controlled Release*, 2005, 108: 112-120.
- [14] 李厚丽, 翟光喜. 固体脂质纳米粒的制备与应用研究进展.[J]. *中南药学*, 2006, 4: 366-369.
- [15] SCHWARZ C, MEHNERT W. Freeze-drying of drug-free and drug-loaded solid lipid nanoparticles[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, 157: 171 – 179.
- [16] ZIMMWERMANN E, MULLER R H, MADER K. Influence of different parameters on reconstitution of lyophilized SLN[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2000, 196: 211 – 213.

- [17] FREITAS C, MULLER R H. Spray-drying of solid lipid nanoparticles(SLN)[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2000, 196: 211 – 179.
- [18] ANNA R S. Stability of lipid excipients in solid lipid nanoparticles(SLN)[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2007, 59: 411 – 418.
- [19] 黄雅琴, 田治科, 潘一斌, 等. 新型纳米粒给药系统--纳米结构脂质载体[J]. *中国新药杂志*, 2006, 14(15): 1 149 – 1 152.
- [20] 李玉田. 固体脂质纳米粒的研究与进展[J]. *中华中医药学刊*, 2006, 2(24): 379 – 381.

Perspectives on the application of solid lipid nanoparticles for intravenous injection

HE Xiao-ling, WANG Dong-kai, LI Lin-sui

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

Abstract: Objective To analyze the potential of scale-up production and clinical application of solid lipid nanoparticles (SLN) for intravenous administration. **Methods** Twenty-one representative literatures were analyzed, compared and summarized. **Results** The scale-up potential and existing problems of each step in SLN production were reviewed. The perspective of intravenous SLN for clinical application was evaluated. **Conclusions** High pressure homogenization has better scale-up feasibility to produce intravenous SLN. Increasing drug-loading, establishing accurate methods to optimize the formulation and process parameters, developing novel intravenous excipients and rapid safety evaluation methods for those excipients will favor the clinical application of intravenous SLN.

Key words: pharmaceutics ; solid lipid nanoparticle; intravenous injection; scale-up production; sterilization; safety

(责任编辑 曹霞)