

固体脂质纳米粒的研究进展

姚健康, 钟拥军

(浙江省嘉兴市第一医院药剂科, 314000)

[摘要] 固体脂质纳米粒的制备方法有熔融-匀质法、冷却-匀质法和微乳法等, 所制备的固体脂质纳米粒的稳定性和释放机制与粒子大小、 δ 电位、结晶度、脂类的修饰、多种交替结构共存的特性以及药物的药动学等因素有关。目前固体脂质纳米粒可通过静脉注射、口服、肺部、经皮、经眼部以及疫苗佐剂等途径给药。限制固体脂质纳米粒临床应用的因素包括物理稳定性差、对脂溶性差的药物包封率低等, 一般可通过加入离子对试剂、对药物进行 PEG 衍生化、 β -环糊精包合等方法解决。

[关键词] 固体脂质纳米粒; 制备方法; 临床应用

[中图分类号] TQ460 **[文献标识码]** A

[文章编号] 1004-0781(2005)11-1031-02

固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLN)既具备聚合物纳米粒物理稳定性高、药物释放慢的优势, 又具备脂质体和乳剂毒性低、可以大规模生产的优点, 是一种极有发展前景的新型给药系统载体。

1 SLN 的制备方法

1.1 熔融-匀质法 是目前制备 SLN 最经典的方法, 德国 Free University of Berlin 的研究小组主要采用此法。Schwarz 等^[1]将熔融的三月桂酸甘油酯、大豆磷脂和 Poloxamer188 在 $>70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的条件下高压匀质, 冷却后即可得固体脂质体纳米粒。有学者对高温下高速搅拌法、探头超声法、槽式超声法、高压匀质法进行了比较, 结果发现高压匀质法显著优于其他方法, 该法制备的固体脂质体纳米粒粒径最小且分布范围最窄。

1.2 冷却-匀质法 将药物与脂质混合熔融, 冷却后与液氮或固体二氧化碳一起研磨至粒径 $<50\text{ }\mu\text{m}$, 然后和表面活性剂溶液在低于脂质熔点 $5\sim 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的条件下高压匀质。此法适用于对热不稳定的药物和熔点低的脂质, 但为达到和“1.1”项下方法相近的粒径需增加循环处理次数^[2]。

1.3 微乳法 磷脂分子亲脂性太强, 为最大限度地降低界面张力, 可加入短链醇或非离子型表面活性剂作为辅助乳化剂, 这类乳化剂可插入到界面膜中, 打破液晶态平衡并提高界面膜的柔韧性, 该体系遇水后自发形成极细小的亚微乳, 粒径一般 $<140\text{ nm}$ 。

上述 3 种工艺各有优缺点, 熔融-匀质法的缺点是大多数药物在高温下溶解度较高, 随着温度降低, 一部分过饱和的药物会重新分布于 SLN 表面的磷脂层, 另一部分在水相沉淀析出。冷却-匀质法则难以降低粒径。对微乳法而言, 如果采用有机溶剂为辅助乳化剂, 则迁移到外水相的药物在有机溶剂挥尽后会呈结晶析出; 若使用胆酸盐或四丁酚醛为辅助乳化剂, 制备结束后需透析除去, 否则这些乳化剂在体内可能会导致溶血。

2 特性分析

以下几个特性参数直接关系到 SLN 的稳定性和释放机制。

[收稿日期] 2005-04-01 **[修回日期]** 2005-06-07

[作者简介] 姚健康(1962-), 男, 浙江嘉兴人, 副主任药师, 学士, 从事医院药事管理和临床药学工作。电话: 0573-2073036, E-mail: shenbin-leo@163.com。

2.1 粒子大小和 δ 电位 激光散射光谱(photo correlation spectroscopy, PCS)和激光衍射(laser diffraction, LD)是常用的测定粒子大小的技术。PCS 可测量由粒子运动引起的散射光强度的变化。该法测量范围从纳米级别到微米级别, 但不能检测大的微粒。大的微米粒可通过 LD 测量, LD 的显著优点是覆盖的粒子粒径范围很宽, 从纳米级到微米级^[3]。测量 δ 电位可预测粒子分散体系贮存稳定性。通常带电粒子(高 δ 电位)由于电荷斥力而出现粒子聚集, 但包含空间稳定剂的系统并非如此, 因为空间稳定剂的吸收将降低 δ 电位。

2.2 结晶度和脂类的修饰 脂类的结晶度和脂类的修饰特性与药物的包封及释放率有极大的关系, 按下列顺序, 随着热力学稳定性和脂类密度的增加, 药物的包封率降低。supercooled melt, α -modification, β^1 -modification, β -modification。

2.3 多种胶体结构共存的特性和药动学 磁影响技术, NMR 和 ESR 是研究药动学和胶体脂类分散系中纳米粒特性的强大工具。ESR 需要加入顺磁探针来研究 SLN 分散系, 相应的 ESR 图谱可反映出相关的微观信息。另外, ESR 图谱及其图象有利于了解 SLN 的体内降解速率^[4,5]。

3 临床应用

3.1 非胃肠道给药

3.1.1 静脉注射 SLN 主要被制成胶质溶液或注射用灭菌粉末后静脉注射, 可达到缓释、延长体内循环时间、靶向等目的。Zara^[6]等制备了多柔比星的普通 SLN 与隐形 SLN(SSLN), 并研究了小鼠静脉注射后的药动学参数与组织分布。结果发现, 随着 SLN 中隐形剂(stealth agent)量的增加, AUC 增加; 且 6 h 后血中仍可检测到药物, 而此时对照组(给予溶液药物)的血液中则无药物可检测到; 组织分布研究表明, 以 SLN(或 SSLN)剂型给药时脑内才能检测到药物, 且与隐形剂的用量有关; 其他组织如肝、肺、脾、心、肾中的药物浓度均较对照组低, 心、肝组织等尤为显著。表明 SLN(或 SSLN)可降低多柔比星对心脏和肝的不良反应。

3.1.2 其他途径 其他非胃肠道给药途径如皮下注射、关节腔注射和腹腔注射等均将是 SLN 药物传输的新途径^[6]。

3.2 口服给药 口服是最方便且最容易被患者接受的给药方式。SLN 可直接以溶液剂型口服, 或喷雾干燥制成粉末后加工

成其他剂型,如片剂、丸剂、胶囊等。Dimirel 等^[7]研究了 Piribedil-SLN 口服后的生物利用度及血药浓度-时间曲线,发现将 Piribedil 包入脂质颗粒不仅提高了生物利用度,还可有效延长血药浓度时间。

3.3 肺部给药 SLN 作为肺部药物传输系统尚未得到充分开发,但以 SLN 为载体的药物在肺部的释放具有诸多优点,如可控制释药、延长释放时间;与聚合物纳米粒相比,SLN 降解速度快,同时 SLN 耐受性好,易被肺部巨噬细胞摄取,可用于治疗单核巨噬细胞系统疾病^[8]。因此,SLN 肺部给药系统具有良好的开发前景。

3.4 经皮给药 SLN 作为局部给药的主要优点是可避免化学不稳定性药物(如维生素 A 等)的降解。同时,由于 SLN 可在皮肤表面形成一层膜,水分挥发导致 SLN 分散体发生形变,于是药物被挤出,从而提高了药物的经皮吸收量。因此 SLN 载体应用于经皮给药系统具有良好的发展前景^[9]。

3.5 眼部给药 眼用制剂存在的主要问题是药物易从给药部位被清除。SLN 具有纳米粒的黏附性质,可延长药物在给药部位的滞留时间,从而有效提高疗效。

3.6 疫苗佐剂 与传统免疫佐剂相比,SLN 的优点在于其基质材料的生物可降解性和生物相容性。因此有望通过颗粒的表面修饰最大化激活免疫反应。

4 存在的问题与解决途径

除物理稳定性较差外,对脂溶性差的药物包封率低也是制约 SLN 发展的重要因素。包封率受多种因素的影响,如药物在熔融脂质中溶解度、药物与载体在熔融时的相溶性、SLN 的物理化学结构、脂质多晶型、匀质温度、水相乳化剂浓度等。除可对药物进行衍生化修饰以提高脂溶性外,还有以下方法可供尝试。

4.1 加入离子对试剂 Cavalli 等^[10]在制备萘环类药物的固体脂质纳米粒时,加入离子对试剂癸酸磷酸钠或十六酸磷酸钠,结果多柔比星和去甲氧柔红霉素在硬脂酸-水中的分配系数各提高了 1000 和 300 倍,以硬脂酸为载体的 SLN 的含量分别达到 7.0% 和 8.4%。

4.2 对药物进行 PEG 衍生化 为提高载药量,Perkins 等^[11]用乙醇注入-旋涡振荡法制备了经不同长度烷基链(16~18 个碳原子)修饰的紫杉醇衍生物纳米粒,药物与脂质(DSPE-PEG₂₀₀₀)的摩尔比可达到 98:2。如果药物未经修饰,则会出现大量的结晶和聚集物。另外发现,所连接的碳链越短,出现结晶的趋势越明显。

4.3 β -环糊精包合物 氢化可的松、氢化可的松 β -环糊精、氢化可的松-HP β -环糊精的硬脂酸-水的分配系数各为 1.6,1.9,2.0。包合物制成硬脂酸 SLN 后,包封率较游离药物提高 1 倍,释药速度也降低。

另外,利用药物与脂质的相互作用,可将大量辅酶 Q10 包入三棕榈酸甘油酯 SLN 中^[12]。

目前多数方法得到的可以稳定存在的 SLN 粒径均 >100 nm。这一粒径范围的药物用于口服和静脉等传统给药方式可

以满足需要,如用于透皮给药等特殊给药系统或与生物基因工程技术结合,则不能满足要求。如何发展新技术,在保持 SLN 稳定性的同时,继续减小粒径并达到一个新的水平,可能是新的研究目标。另一方面,虽然 SLN 的制备技术趋于成熟,具备了初步工业化生产的基础,但由于受具体生产条件的限制,离真正大规模生产还有一定距离。此外,为了更好地利用 SLN 这种新型载体,应从分子水平对其进行定性研究。如有关类脂变型(modification)的研究尚停留于对其原料多晶型的研究,应拓展至各种亚型及类脂与乳化剂作用方面。同时,大量文献报道中所提及的“药物包合”这个概念十分模糊,药物是否真正包埋入固体脂质,类脂与药物的混悬液是否能共存等,均需采用更先进的技术,如磁共振法(NMR)和电子顺磁共振法(EPR)等进一步研究。

[参考文献]

- [1] Schwarz C, Mehnert W, Lucks J S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery I production, characterization and sterilization [J]. *J Controlled Release*, 1994, 30:83-96.
- [2] Mueller R H, Mehnert W, Lucks C. Solid lipid nanoparticles (SLN)-an alternative colloidal carrier system for controlled drug delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 1995, 41(1):62-69.
- [3] 毛世瑞,王燕芝,纪宏宇,等.微乳化技术制备固体脂质体纳米粒 [J]. *药学报*, 2003, 38(8):624-626.
- [4] 毛世瑞,毕殿洲.固脂纳米粒(SLN)药物释放系统的研究进展 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2002, 11(6):455-460.
- [5] Hu F Q, Cavalli R, Gasco M R. Incorporation of cyclosporine A in solid lipid nanoparticles (SLN) [J]. *Int J Pharm*, 2002, 241(2):341-344.
- [6] Zara G P, Cavalli R, Bargoni A, et al. Intravenous administration to rabbits of non-stealth and stealth doxorubicin-loaded solid lipid nanoparticles at increasing concentrations of stealth agent: pharmacokinetics and distribution of doxorubicin in brain and other tissues [J]. *J Drug Target*, 2002, 10(4):327-335.
- [7] Dimirel M, Yazan Y, Muller R H, et al. Formulation and in vitro-in vivo evaluation of piribedil solid lipid micro- and nanoparticles [J]. *J Microencapsul*, 2001, 18(3):359-371.
- [8] Muller R H, Mader K, Gohla S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery-a review of the art [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, 50(1):161-177.
- [9] Jennings V, Gysler A, Schaferkorting M, et al. Vitamin A loaded solid lipid nanoparticles for topical use: occlusive properties and drug targeting to the upper skin [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, 49(3):211-218.
- [10] Cavalli R, Caputo O, Gasco M R. Solid lipid nanoparticles of doxorubicin and idarubicin [J]. *Int J Pharm*, 1993, 89:9-12.
- [11] Perkins W R, Abmad I, Li X, et al. Novel therapeutic nanoparticles (lipocores): trapping poorly water soluble compounds [J]. *Int J Pharm*, 2000, 200:27-39.
- [12] Bunjes H, Westesen K, Koch M H. Crystallization tendency and polymorphic transition in triglyceride nanoparticles [J]. *Int J Pharm*, 1996, 129:159-173.