

固体脂质纳米粒制备及应用研究进展

夏爱晓¹ 宋倩倩² 孙 渊¹ (1. 浙江省台州医院药剂科,浙江 临海 317000; 2. 浙江中医药大学药学院,浙江 杭州 310053)

[摘要] 目的 综述固体脂质纳米粒制备及应用进展。方法 以国内外有代表性的文献和资料为依据,将固体脂质纳米粒的制备及应用等情况进行了分析与归纳。结果 固体脂质纳米粒的多种制备方法各有优、缺点,其中以高压乳匀法和微乳法被推崇。调整制备参数可调整药物的包封率和释药曲线。结论 固体脂质纳米粒是一种性能优异、有发展前景的新型给药系统。

[关键词] 固体脂质纳米粒;理化性质;制备工艺;应用

[中图分类号] R944.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)05-0331-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.05.003

Preparation and application of solid lipid nano-particles

XIA Ai-xiao¹, SONG Qian-qian², SUN yuan¹ (1. Department of Pharmacy, Taizhou hospital of Zhejiang Province, Linhai 317000, China; 2. College of Pharmaceutical Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

[Abstract] **Objective** To review the latest research progress of the solid lipid nano-particle. **Methods** Domestic and foreign representative literature information of solid lipid nano-particles and its application were analyzed and summarized. **Results** Many kinds of preparation methods of solid lipid nano-particle had advantages and disadvantages, the high pressure homogenization technique and micro-emulsion method were recommended. Adjusting preparation parameters could be adjusted drug encapsulation efficiency and drug delivering curve. **Conclusion** Solid lipid nano-particle was a kind of excellent performance, which could be promising new drug delivery system.

[Key words] solid lipid nano-particles; physicochemical properties; preparation technology; application

随着生物医学和药学的发展,纳米药物载体已经广泛地应用于生物医学中。纳米药物载体包括O/W型乳剂、脂质体、微粒和毫微粒等。上世纪90年代初,引入了一种新型胶体给药系统——固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLN)^[1]。SLN是继乳剂、脂质体、微粒和毫微粒后,用于药物控制释放的新型纳米胶团载体的给药系统,其研究始于20世纪90年代。SLN是指粒径在10~1000 nm之间的固态胶体颗粒,它以天然或合成的固态类脂材料如卵磷脂、单硬脂酸甘油酯等为载体,将药物包裹或夹嵌于类脂核中制成固体胶粒给药系统。它同时具有传统胶体给药系统如乳剂、脂质体及聚合物纳米粒生理相容性好、可生物降解、物理稳定性高、可控制药物释放及有良好缓释性和靶向性的优点,同时避免了有机溶剂不能完全去除的缺点,易于大规模生产。本文从SLN制备工艺及其应用方面进行综述。

1 SLN的结构与特点

[作者简介] 夏爱晓(1982-),女,硕士。Tel: (0576) 85199450, E-mail: aixiao13579@13.com.

[通信作者] 孙 渊。Tel: (0576) 85199450.

1.1 SLN结构 为内核由包裹着药物的固体脂质基质组成,表面排列着双亲性物质(如离子型和非离子型表面活性剂),其疏水部分伸入颗粒核心,亲水部分朝向周围的分散介质。根据固体脂质与药物间的相互作用方式,药物在SLN中的分布形态主要有三种形式:①固溶体型,药物以分子形式分散于脂质材料中;②脂质核心型,药物富集于外层;③药物核心型,药物富集于核心。

1.2 SLN特点

1.2.1 良好的生理相容性 SLN优良的生理相容性取决于其脂质材料和制备工艺的选择。制备SLN常用的材料为具有生理相容性和生物可降解性的、高熔点的天然或合成固体脂质,包括三酰甘油酯类(三棕榈酸甘油酯等)、部分酯化的甘油酯类(单硬脂酸甘油酯等)、脂肪酸类(硬脂酸、棕榈酸等)、类固醇类(胆固醇等)和蜡质类(鲸蜡醇十六酸酯)等。制备SLN时,可以根据药物不同的理化性质和制备工艺来选择合适的脂质材料,也可选用几种不同类型的混合脂质作为载体。

1.2.2 广泛的药物适应性 采用不同的方法制备SLN时,不仅对亲脂性药物有较高的包封率,而且可

以包裹亲水性药物。但从总体来看对于包裹亲水性药物 SLN 仍存在包封率普遍较低的问题,需要在今后的研究中进一步改善。李燕真等^[2]以 W/O/W 复乳-溶剂扩散法制得了亲水性药物吡拉西坦的 SLN, 药物包封率 54.4% 以上。

1.2.3 提高敏感药物的稳定性 SLN 可以保护其包裹的药物免受体内酶、胃酸或其他因素的影响,这大大提高了敏感药物的稳定性。姜孙旻等^[3]研究亲水性蛋白和多肽固体脂质纳米粒的制备方法,SLN 作为载体增加其稳定性,避免其水解,并能够实现药物分子的持续释放,许多重要的多肽和蛋白已被包封进 SLN。张继明等^[4]研究胰岛素的固体脂质纳米粒,胰岛素口服会失活,制成 SLN 后提高胰岛素稳定性避免胃中酶的影响,实现口服给药;大鼠胰岛素 SLN 口服后,有明显的缓释特征,0.5 h 后淋巴液中胰岛素浓度高于血液,有明显的淋巴吸收特性。

1.2.4 具有缓控释和靶向性 SLN 中药物的释放会受到制备工艺以及脂质材料、乳化剂和表面活性剂用量等多种因素的影响。陈桐楷等^[5]采用高压乳匀法制备氢溴酸高乌甲素 SLN (LH-SLN),LH 溶液中的药物在 4 h 内很快就释放出来,而 LH-SLN 呈现“双相释药”,在前 8 h 累积释放量达 53.4%,随后 SLN 中的药物处于持续缓慢释放期,72 h 药物的累积释放量达 91.5%。SLN 粒径是纳米级,即使不加任何修饰也具有被动靶向性。王春龙等^[6]研究了羟基喜树碱脂肪乳在家兔体内的药动学和肝靶向性,羟基喜树碱脂肪乳给药后肝脏中的羟基喜树碱质量分数大大高于注射液,二者在 0.5、1、3、4 h 的质量分数分别为 14.35、7.64、3.95、1.45 $\mu\text{g/g}$ 及 2.74、1.73、0.93、0.45 $\mu\text{g/g}$,前者是后者质量分数的 3~5 倍。以上结果说明 SLN 作为药物缓释和靶向给药的载体,不仅可以减少给药剂量,而且可以降低全身的毒副作用。

2 SLN 的制备方法

2.1 薄膜-超声分散法 (film-ultrasound diffusion)

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后,用探头超声仪进行超声分散,即可得到粒径小而均匀的固体脂质纳米粒。王靖雯等^[7]以大豆磷脂为载体,采用薄膜-超声分散法制备齐墩果酸固体脂质纳米粒 (OA-SLN),所得纳米粒形态均匀圆整、粒径范围为 (62.0 \pm 10.3) nm,包封率为 98.29%,载药量为 8.17%。

2.2 乳化蒸发-低温固化法 (emulsification-solvent evaporation technique) 将水相和有机相分别水浴加热至相同的一定温度,搅拌下将有机相加入到水相

中,继续搅拌挥发有机溶剂,分散于水相中继续搅拌即得分散液。张先洲等^[8]用此法制得青藤碱固体脂质纳米粒混悬液,所制纳米粒外观形态圆整,平均粒径为 208.7 nm, Zeta 电位为 -38.5 mV,平均包封率为 65.7%,放置 2 个月,粒径、包封率无明显变化。王杰等^[9]用乳化蒸发-低温固化法成功制备 PEG 表面修饰的硬脂酸纳米粒,其分别用 Brij 78、Myrj 53 和 Myrj 59 为表面活性剂制备的纳米粒粒径分别为 (162.0 \pm 67.4) nm, (50.2 \pm 28.9) nm 和 (326.8 \pm 195.2) nm。

2.3 高压乳匀法 (high pressure homogenization) 高压匀化法是制备 SLN 可靠而有力的技术^[10],其原理是用高压 (100~2 000 Pa) 推动液体通过狭缝 (1 000 Pa 时只有几个微米宽),流体在短距离内加速到非常高的速率 (大于 1 000 km/h),非常高的剪切力和空穴力撕开颗粒至亚微米尺度。包括两种基本技术:热乳匀法 (hot homogenization technique, HHT) 和冷乳匀法 (cold homogenization technique, CHT)。冷乳匀技术可以克服下述 3 个乳化技术中的问题:①降低高温引起敏感性药物降解;②降低乳化过程中药物在水相中分布;③避免纳米乳结晶步骤复杂化所引起几种中间相。陈桐楷等^[5]采用高压乳匀法制备氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒 (LH-SLN),径较小,形态规则。Feng 等^[11]用冷乳匀法制备重酒石酸长春瑞滨固体脂质纳米粒 (VB-SLN),其平均粒径介于 150~350 nm,包封率和载药量分别高达 80% 和 6.6%,体外药物释放可以持续 48 h,组分中卵磷脂或油酸量的增加可延缓 VB 释放。

2.4 复乳-溶剂扩散法 (multiple emulsion-solvent diffusion technique) 将药物与载体材料形成初乳,再加入添加表面活性剂的外水相中,超声分散形成复乳,挥发有机溶剂,固体脂质纳米粒胶体溶液。此法适合水溶性及大分子蛋白类药物的制备。Yassin 等^[12]用复乳溶剂挥发法制备 5-氟尿嘧啶固体脂质纳米粒,其载药量为 20.90%,包封率为 69.09%。Li 等^[13]利用此法成功制备了 IFN- α 固体脂质纳米粒,并取得了 83.7% 的包封率。

2.5 热熔超声法 (hot melt ultrasound method) 热熔超声法制备 SLN 通常先将油相和水相分别熔融和超声分散均匀,加热到一定相同温度混合,搅拌即得 SLN 分散体系。刘少彬等^[14]热熔超声法制备的长春西汀固体脂质纳米为球形及类球形,粒径为 152.3,包封率为 93.68%,72 h 体外累积释放 71.84%,4 $^{\circ}\text{C}$ 下放置 2 个月稳定,该纳米粒具有明显的缓释特征。Venka 等^[15]用热熔超声法制备了氯氮平固体脂质纳米粒,粒径在 60~380 nm 范围内, zeta 电位在 -23~+33 mV 范围内,体外释放曲线符合 Higuchi 方程。

2.6 溶剂乳化-超声法 (solvent emulsification-ultrasound method) 将有机相和水相分别于水浴加热至一定相同温度,超声下有机相加入到水相中,继续超声挥发有机溶剂,冷却,加入稳定剂超声即得分散液。贾慧卿等^[16]以单硬脂酸甘油酯为脂质材料,豆磷脂、F-68 和吐温-80 为复合乳化剂,溶剂乳化-超声法制得了地高辛固体脂质纳米粒:粒子外型圆整,粒径约为 110 nm,电位约为 22.56 mV,包封率约为 80%,载药量为 2.6%;4 °C 密闭储存的纳米粒的平均粒径、电位和包封率变化不大;静脉注射给药,与地高辛的乙醇对照液相比,提高了药物的生物利用度。

2.7 微乳法 (microemulsion technique) 通常先将脂质载体在 65 ~ 70 °C 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、热力学稳定的微乳,然后在搅拌条件下将微乳分散于 2 ~ 3 °C 冷水中,即可形成 SLN 分散体系。热的微乳与冷水的体积比通常为 1 : 25 到 1 : 50。微乳制备十分简单,无需特殊设备,其粒径也足够小,分散过程不需要额外的能量即可获得亚微米范围的颗粒。目前国外正在利用微乳化技术研究大规模制备 SLN。Mao 等^[17]报道以硬脂酸作为油相,磷脂作为表面活性剂,乙醇作为助表面活性剂,纯化水作为水相,将热乳剂在磁力搅拌下分散在冰水中,获得 SLN。

3 SLN 在新药中的应用

3.1 增强难溶性药物口服吸收 许多药物如抗生素、多肽类药、蛋白类、药酶类药物口服后易被胃酸破坏而只能注射给药,使得这些药的应用受到了限制。SLN 若采用口服途径给药,利用纳米粒的粘附性来提高药物的生物利用度,减少不规则吸收,SLN 的出现使得这一问题有望得到解决。陈建等^[18]研究雄激素睾酮的固体脂质纳米粒口服给药,睾酮不溶于水,目前主要为注射和口服,但口服吸收较少,极少部分进入体循环,生物利用度较低。以 SLN 为载体制备所得载药纳米粒粒径为 (389.1 ± 113.6) nm,表面电位为 (-29.8 ± 3.2) mV,药物包封率为 (42.3 ± 6.4)%,大鼠口服睾酮 SLN 后 0 ~ 48 h 相对生物利用度为 259.8%;其血药浓度-时间曲线出现双峰现象。睾酮口服后生物利用度大幅提高,可减少对肝脏的副作用,使睾酮的口服给药成为可能。

3.2 提高注射给药的靶向性和定位释药能力 将 SLN 制备成胶体溶液或冻干粉针后静注给药,可达到缓释、延长药物在循环系统的滞留时间。王春龙等^[6]研究了羟基喜树碱脂肪乳在家兔体内的药动学和肝靶向性,羟基喜树碱脂肪乳给药后肝脏中的羟基喜树碱质量分数大大高于其注射液,前者是后者质量分数

的 3 ~ 5 倍。Ye 等^[19]以生物内源性物质硬脂酸、卵磷脂作为载体材料,用乳化蒸发-低温固化法制备了 Actarit-SLN;与溶液组相比,Actarit-SLN 具有显著的脾靶向性,靶向率分别由 6.31% 增至 16.29% ($P < 0.01$);组织分布结果表明,Actarit-SLN 可成功地靶向于脾和肝等网状内皮系统 (RES) 器官,降低在其他器官的浓度,减小肾毒性,从而降低毒副作用,增强抗风湿疗效。

3.3 增强外用药的透皮吸收 由于 SLN 是由人体耐受性好的辅料组成,粒径很小,粘附在皮肤表面形成一层膜,对皮肤有闭合作用,增时水合,使角质层肿胀疏松,这些特点引起了外用药及化妆品等新药研究者的重视。陈正明等^[20]的研究表明维 A 酸 SLN 的经皮渗透过程接近零级模型,维 A 酸乳膏的经皮渗透过程接近 1/2 级模型。累积透过量两剂型之间具有显著性差异 ($P < 0.05$),维 A 酸 SLN 体外释放速率和经皮渗透速率较市售乳膏慢,皮肤贮量大于市售乳膏。固体脂质纳米粒作为维酸载体有助于提高其稳定性,增加局部药物浓度。

3.4 肺部吸入给药系统 近年药物通过肺吸入给药已成为新的研究热点,尤其是多肽和蛋白质类药物。2006 年初,美国 FDA 首次批准了 Nektar/辉瑞/赛诺菲-安万特公司联合开发的胰岛素粉雾吸入剂 Exubera 上市,成为糖尿病治疗史的里程碑。SLN 凭借其粒径小,生物相容性好,易于肺深部沉积等优势,比其他药物载体更适用于肺部的药物传递系统。Liu 等^[21]采用喷雾冷冻干燥方法将 Ins-SLN 混悬液制备成肺吸入粉雾剂。糖尿病大鼠肺部给药的药效学实验结果显示,肺部给予 2.8 IU/kg Ins-SLN 后,初始降血糖速度不如对应溶液组快,但血糖值回升速度较平稳,作用时间分别长达 24 h 和 36 h,显著长于溶液组;相对生物利用度分别高达 36.96%、44.40%。SLN 包裹胰岛素可显著提高其肺部给药的生物利用度,可作为药物载体肺部给药。

4 展望

SLN 是一种极有发展前景的新型亚微粒给药系统,有多种制备方法,可经多种途径给药,但载药量和稳定性等问题有待解决,其主要优点是:粒径较小,可用于注射给药;对亲脂性药物有足够的载药能力,通过工艺的调整,还可以包封亲水性药物;延长药物释放达数日至数周;通过冷冻干燥或喷雾干燥还可制成固体粉末;通过对其表面进行特征修饰,可实现靶向给药。随着现代生物技术的飞速发展,出

(下转第 368 页)

注射液、0.9% 氯化钠注射液和复方葡萄糖氯化钠注射液配伍 6 h 内稳定,可加入这 4 种输液中静滴。试验结果为临床的用药安全提供了依据。

3.2 国家药品标准卡络磺钠^[2]及注射用卡络磺钠^[3]中卡络磺钠含量测定方法均采用紫外分光光度法。卡络磺钠原料标准^[2]仅对已知杂质中间体主要杂质卡巴络克采用薄层色谱法(TLC)进行检查,且规定卡巴络克的限量不得大于 2.0%,应用 HPLC 法可同时合成过程中带进的多种杂质进行检查,提高了卡络磺钠及其制剂的质量标准。

【参考文献】

[1] 王泽民. 当代药物结构全集[M]. 北京: 北京科技出版社, 1993: 1567.

[2] 国家药典委员会. 国家药品监督管理局化学药品地方标准上升国家标准[S]. 第 3 册: 2002: 65.
 [3] 国家药典委员会. 国家药品监督管理局国家药品标准新药转正标准[S]. 第 24 册: 2001: 879.
 [4] 纪标, 王东顺, 高斐等. 测定卡络磺钠注射液的含量和有关物质[J]. 沈阳药科大学学报 2006, 23(3): 159.
 [5] 黄顺旺, 许龙, 曹明成. HPLC 法测定卡络磺钠葡萄糖注射液中卡络磺钠的含量[J]. 安徽医药 2008, 12(2): 120.
 [6] 刘伟, 周伯庭, 徐平声. 高效液相色谱法测定注射用卡络磺钠中卡络磺钠的含量[J]. 中国药房 2005, 16(15): 1175.
 [7] 陈莉, 崔颖, 段姚尧. 高效液相色谱法测定注射用卡络磺钠原料药的含量[J]. 武警医学院学报 2008, 17(2): 90.
 [8] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 第 15 版. 北京: 人民卫生出版社 2003: 524.

[收稿日期]2011-12-12

[修回日期]2012-03-27

(上接第 333 页)

现了越来越多的蛋白类药物、核苷酸、DNA 药物等, 这些物质由于其不稳定性, 而且难以透过生物膜, 以前一直用注射液给药, 使用起来不方便, 进一步完善此类药物的 SLN 给药系统, 尝试新的给药途径是未来的一个发展方向。在不久的将来, SLN 的制剂可用于临床, 造福于患者。

【参考文献】

[1] Wissing SA, Kayser O, Muller RH. Solid lipid nanoparticles for parenteral drug delivery[J]. Adv Drug Del Rev, 2004, 56(1): 1257.
 [2] 李燕真. 吡拉西坦固体脂质纳米粒的制备和脑靶向性研究[D]. 开封: 河南大学, 2010.
 [3] 姜孙旻, 葛一凡, 毕欣耘等. 亲水性蛋白和多肽固体脂质纳米粒的制备方法[J]. 中国现代应用杂志 2010, 7(27): 595.
 [4] 张继明, 胡富强, 应晓英等. 胰岛素固体脂质纳米粒的制备及其理化性质研究[J]. 中国药学杂志 2004, 8(39): 605.
 [5] 陈桐楷, 李园, 林华庆等. 高压乳匀法制备氢溴酸高乌甲素固体脂质纳米粒的工艺研究[J]. 中国药学杂志, 2010, 45(6): 440.
 [6] 王春龙, 江荣高, 刘健华等. 羟基喜树碱脂肪乳的光照稳定性及其在家兔体内的药动学和肝靶向性[J]. 中草药, 2008, 39(5): 696.
 [7] 王婧雯, 汤海峰. 齐墩果酸固体脂质纳米粒的制备与质量评价[J]. 第四军医大学学报, 2007, 28(5): 472.
 [8] 张先洲, 陈晓清, 潘细贵等. 青藤碱固体脂质纳米粒的制备[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(24): 2081.
 [9] 王杰, 张强, 索中军等. PEG 表面修饰硬脂酸脂质纳米粒的制备与体外细胞摄取[J]. 药学学报, 2000, 35(8): 622.
 [10] Fredrik I, Christian T. Analysis of the flow field in a high-pressure

homogenizer[J]. Exp Therm Fluid Sci 2007, 58(11): 148.
 [11] Feng Wb, Jian Yb, Yu S, et al. Studies on PEG-modified SLNs loading vinorelbine bitartrate (I): Preparation and evaluation in vitro[J]. Int J Pharm, 2008, 359(1-2): 104.
 [12] Yassin AE, Anwer MK, Mowafy HA, et al. Optimization of 5-fluorouracil solid-lipid nanoparticles: a preliminary study to treat colon cancer[J]. Int J Med Sci 2010, 7(6): 398.
 [13] Li S, Zhao B, Wang F, et al. Yak interferon-alpha loaded solid lipid nanoparticles for controlled release[J]. Res Vet Sci 2010, 88(1): 143.
 [14] 刘少彬, 胡海洋, 赵秀丽等. 长春西汀固体脂质纳米粒的制备及其性质考察[J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(5): 335.
 [15] Venka TV, Manjunath K. Preparation, characterization and in vitro release kinetics of clozapine solid lipid nanoparticles[J]. J Controlled Release, 2004, 95(3): 627.
 [16] 贾慧卿. 地高辛固体脂质纳米粒的制备及其药物动力学研究[D]. 保定: 河北大学 2008.
 [17] Mao SR, Wang YZ, Ji HY, et al. Preparation of solid lipid nanoparticles by microemulsion technique[J]. Yao Xue Xue Bao, 2003, 38(8): 624.
 [18] 陈建, 姜赛平. 鞣鞣固体脂质纳米粒的药物动力学特点[J]. 浙江医学 2008, 7(30): 698.
 [19] Ye JS, Wang Q, Zhou X, et al. Injectable actarit-loaded solid lipid nanoparticles as passive targeting therapeutic agents for rheumatoid arthritis[J]. Int J Pharm, 2008, 352(1-2): 273.
 [20] 陈正明, 龙晓英, 丁沐淦等. 固体脂质纳米粒作为维 A 酸经皮给药载体的研究[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(5): 427.
 [21] Liu J, Gong T, Fu H, et al. Solid lipid nanoparticles for pulmonary delivery of insulin[J]. Int J Pharm, 2008, 356(1-2): 333.

[收稿日期]2011-12-14

[修回日期]2012-03-23