

· 综述 ·

脂微球载药系统的研究进展

章秀丽, 马月琴, 李 刚(解放军 94 医院药械科, 江西 南昌 330002)

[摘要] 脂微球递药系统是药剂学研究的热点, 从脂微球载药系统的形成机制、构建方法及关键影响因素等方面进行综述, 介绍该领域研究的进展和一些新发现, 以促进脂微球作为药物载体的开发和应用。

[关键词] 脂微球; 构建方法; 关键因素

[中图分类号] R943.41 [文献标志码] A [文章编号] 1006-0111(2014)06-0409-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.06.003

Research development of lipid microsphere delivery system

ZHANG Xiuli, MA Yueqin, LI Gang(Department of Pharmacy, No. 94 Hospital of PLA, Nanchang 330002, China)

[Abstract] Lipid microsphere drug delivery system is a hot issue in pharmaceutics studies. In this paper, the mechanism, preparation method and the key influence factors of lipid microsphere drug delivery system were reviewed respectively. Some new discovery and development were introduced in order to enhance the development and application of lipid microsphere drug delivery system as a drug delivery tool.

[Key words] lipid microsphere; preparation method; key factors

随着医药工业的不断发展, 一些新的制剂技术相继出现, 并被广泛应用于医药研究。脂质微球 (lipid nanosphere, LN) 由于其优越的安全性、稳定性及生物相容性, 是一种理想的药物载体。本文主要围绕脂微球载药系统脂微球的形成机制、影响脂微球载药系统成型的关键因素, 以及脂微球载药系统的构建方法与制剂特色优势等方面进行综述, 探讨脂微球递药系统的研究进展与存在的问题, 以促进脂微球的研究与开发。

1 脂微球的定义及特点

LN 是以植物油为基质, 外包以磷脂的纳米球, 以油相、乳化剂、水相制成粒径在 100 ~ 200 nm 范围的、稳定的水包油 (O/W) 分散体系 (图 1), 也被称为亚微乳 (submicroemulsion)。药物可包封于油相和磷脂界面膜中, 该载药系统要求药物脂溶性较强, 或被包裹药物到达靶部位后, 能迅速、及时地转化为活性物质, 发挥疗效, 且在到达靶部位前, 很少发生泄露释药^[1]。

2 脂微球的形成机制

脂微球乳化时形成的膜多半为单层膜、复合凝聚膜或液晶膜, 其乳化时需要比普通乳做更大的功^[2]。

2.1 单层膜理论 如图 1 所示, 以表面活性剂作为乳化剂时, 往往在油-水界面形成单层膜, 并明显降低界面张力或界面能, 从而使系统的稳定性大为提高。此外, 形成的单层膜在乳滴周围起机械性的保护作用, 膜上有电荷又有电的斥力, 都阻止乳滴的聚集合并而使乳剂稳定。

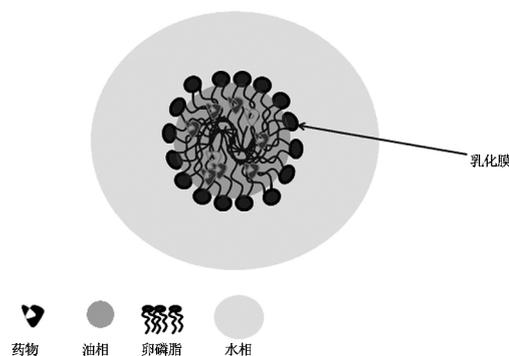


图 1 脂微球的结构模型

2.2 复合凝聚膜理论 使用混合型乳化剂可形成更结实的复合凝聚膜, 即由两种或两种以上的乳化剂组成的密集的界面膜, 还可以调节亲水与亲油平衡值 (HLB)。这两种乳化剂处于界面的两边, 也可

[基金项目] 江西省自然科学基金项目 (20122BAB215038)。
[作者简介] 章秀丽, 药师. Tel: 13699521939, E-mail: 154255469@qq.com.
[通讯作者] 马月琴. Tel: (0791) 88848503, E-mail: YueQinMa@126.com.

混合组成界面膜。

2.3 液晶相膜理论 恰当地选配合适的卵磷脂,使其带负电和不带电的磷脂有合适的比例,就可在乳剂中形成液晶相界面层。Groves 等^[3]研究磷脂对三酰甘油乳剂的稳定作用,用大豆油、卵磷脂、甘油以及水制成的亚微乳,加热灭菌后稳定性反而提高。

3 影响脂微球载药系统成型的关键因素

影响脂微球载药系统成型性的因素有很多,如药物性质、磷脂种类及其用量,油相的种类及其用量,以及制备方法等,现分述如下。

3.1 药物的性质和浓度 在其他条件相同的情况下,脂微球中包封的药物主要是由药物本身的性质决定的。对于非极性药物,其脂溶性越大,脂微球油相中包封的量就越多,载药量也越高;对于水溶性的药物,由于脂溶性差,因而载药量较低;对于油、水均难溶的药物,药物可能主要分布在磷脂界面膜中,包封率也比较低。一般情况下,脂溶性药物更易于包封。

3.2 药物的电性 药物所荷的电性与脂微球磷脂界面膜的电性相反,药物与界面膜的亲和力增加,载药量提高;反之,载药量下降。

3.3 药物的分子量 一般而言,相对分子质量大的药物可以获得较大的包封,原因是相对分子质量大的药不易通过脂微球膜。

3.4 油相的类型 以往油相主要是选用植物来源的长链三酰甘油(LCT),如大豆油、麻油、红花油、棉子油、藏红花油、玉米油等。20 世纪 80 年代中期,在确定了 LCT 脂肪乳对免疫功能有抑制作用之后,德国 B. Braun 公司在对长链脂肪乳剂深入研究的基础上,创制了新一代的静脉注射脂肪乳剂——中-长链脂肪乳注射液(lipofundin, MCT/LCT)^[4]。中-长链脂肪乳注射液的组方采用更易被机体吸收的中链三酰甘油(MCT)作为能源,同时保留了部分 LCT 作为提供必需脂肪酸的来源。MCT 由含有 6~12 个碳原子的饱和脂肪酸组成,是从椰子油水解而得的游离脂肪酸中分离出所需的脂肪酸,再与甘油酯化而得。其相对分子质量小于 LCT,而水溶性却较 LCT 高出 100 倍左右,从 O/W 型乳剂形成原理分析,在乳化剂确定的条件下,油的碳氢链越长,油相的亲脂性越强,乳剂的稳定性越好。反之,则稳定性相对越差。与长链脂肪乳相比,中-长链脂微球注射液由于 MCT 的加入,使得油相亲脂性在整个体系中相对降低,从而增加极性大的药物的包封率^[5]。

3.5 乳化剂以及增溶剂 静脉注射亚微乳中最常用的乳化剂有卵磷脂、大豆磷脂、泊洛沙姆(pluronic-F68)、吐温-80,有时也用聚氧乙烯蓖麻油、氢化蓖

麻油、乙酸单酰甘油等。由于吐温-80 有一定的溶血作用,故在国内上市的静脉注射脂微球中应用甚少。在制备亚微乳的过程中,使用磷脂及泊洛沙姆作复合乳化剂,能使以液晶态存在的界面膜具有更高的黏弹性,提高脂肪乳的稳定性,从而可以提高脂微球的包封率,防止药物的泄露^[6,7]。

4 脂微球载药系统的构建方法

4.1 两步高压匀质法 药物和(或)乳化剂溶于水相或油相中,将水相及油相加热到适宜温度后,在高速搅拌下制得粗乳,随后将粗乳冷却到 20℃ 以下,再用两步高压乳匀机或微射流机乳化,调节 pH 值到 7~8,过 0.45 μm 滤膜除去粗乳滴及碎片,最后热压灭菌,即得细分散的亚微乳。如药物或其他成分易于氧化,则上述各步骤都应在氮气条件下进行;若药物对热不稳定,则可采用无菌操作。这是一种应用最广的常规制乳方法。

4.2 SolEmul 技术 Muller 教授研发的 SolEmul 技术,将难溶性药物以微粉或纳米晶体表面活性剂溶液的形式加入到空白乳剂中,经过多次高压均质作用,通过微粉化或是纳米技术来增大药物晶体的表面积,亦或通过高速剪切、搅拌作用使药物晶体溶解于磷脂中,可以提高难溶性药物的包封率。

Aslihan 等^[8]运用 SolEmul 技术制备伊曲康唑脂微球,伊曲康唑在水和油中的溶解度只有 1.8 和 6.8 g/ml,但是载药量可达 10 mg/ml,运用该技术使伊曲康唑充分定位于界面磷脂层,室温放置 3 个月性质保持稳定,为油、水均难溶的药物制备高包封率的脂微球提供了新方法。此外,该技术还应用于两性霉素 B、酮康唑和尼美舒利等^[9]药物的研究与开发。

4.3 复合物-高压匀质联用技术 岳鹏飞等^[10]研究形成了“novel complex-homogenization”技术,该技术为油相或水相溶解性均不好的药物提供解决方案。首先,将药物与乳化剂磷脂制备磷脂复合物,增强药物的亲脂性,将药物复合物溶解于油相中制备粗乳,再经高压匀质技术制备亚微乳。该技术主要通过改善药物的油水分配性质,从而使药物主要分布于磷脂膜或油相中,提高药物的包封率和乳剂的稳定性。岳鹏飞等^[11]以栀子苷为模型药,运用此法制备亚微乳注射剂,包封率为 72.56%,平均粒径 258.2 nm,多分散系数 0.243,理化性质稳定。

马月琴等^[12]以熊去氧胆酸为模型药制备的脂微球制剂稳定性良好,平均粒径 251.9 nm,载药量可达到 74.36%。

5 脂微球载药系统的理化表征评价指标

5.1 粒径大小及分布 粒径及其分布与稳定性密切相关,是脂微球的重要特性之一。粒径分布是影响脂微球稳定性的关键因素,是评价脂微球稳定性的重要指标。脂微球的粒径小且均匀,粒径分布越窄越有利于脂微球的长期稳定^[13]。

5.2 界面膜 Yamamura 等^[14]指出,脂微球增大是乳剂不稳定的主要原因,聚结又是脂微球增大的主要机制,而脂微球粒子发生聚结则是由于乳滴间界面膜的破裂。因此,界面膜的厚度及强度直接决定了脂微球的变形、破裂和聚结速率,最佳的界面膜厚度及硬度将避免微粒的破裂增大,有助于脂微球的稳定。

5.3 黏度 黏度也是影响脂微球质量的重要因素。分散相黏度影响脂微球的聚集,分散相黏度高时,可减缓微粒的聚集;而连续相的黏度影响微粒的沉降与碰撞,连续相的黏度高可以阻止分散微粒的沉降并阻止乳滴的布朗运动,防止相互碰撞。在脂微球体系中常加入水溶性纤维素、多糖、蛋白质等,以增加连续相的黏度,而对于油相的增黏有时可加入一些低熔点脂肪类或类脂化合物,但应注意的是,此类物质不宜过多,以免在室温贮存下析出,反而破坏体系的稳定性。有研究表明,界面黏度是决定脂微球聚结速率的关键因素,界面黏度越高,脂微球聚结速率越低;同时,较高的界面黏度可减缓界面膜的消耗,有助于脂微球的稳定^[15]。

5.4 ζ 电势 如图 2 所示,脂微球表面的负电荷是防止脂肪乳滴间聚合和提高脂微球稳定性的重要因素之一。脂微球如有绝对值较高的 ζ 电势,可使得微粒间有较大的斥力,有利于脂微球的稳定^[16]。 ζ 电势来源于磷脂的离解,使微粒带负电,一般卵磷脂中某些磷脂的电离明显受体系 pH 值的影响,体系的 pH 值会影响 ζ 电势,进而影响脂微球系统的稳定性。

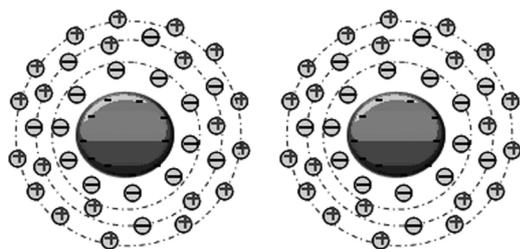


图 2 脂微球的静电排斥稳定机制模式图

5.5 界面张力 脂微球的稳定性与乳滴界面张力没有直接联系^[17]。在乳剂的匀化过程中,低的界面

张力有利于微粒的分裂,也有利于细小微粒的形成,可得到较好的乳剂。降低界面张力是形成脂微球并保持稳定的有利因素,但不是决定因素。

6 上市脂微球制剂的特色与优势

脂微球作为一种新型药物转运系统,具有独特的优势,可选择性蓄积于炎症及肿瘤部位,将治疗药物最大限度地运送到靶区^[18,19],使治疗药物在靶区浓度超出传统制剂的数倍甚至数百倍,治疗效果明显;同时,药物在正常组织分布量极少,药物的毒副作用明显减轻,从而达到高效低毒的效果^[20]。

前列地尔脂微球载体制剂是将前列地尔药物溶于大豆油中,经卵磷脂乳化分散于水相后制成的脂质乳剂,该制剂的优点是制备工艺简单,药物包封率高,给药方便,药物安全性及稳定性好,易于分布到受损血管部位的靶向特性,降低了药物对血管的刺激作用^[21,22]。

氟比洛芬酯脂微球注射液^[23]是一种新型非类固醇消炎镇痛药,由脂微球和其所包裹的氟比洛芬酯组成。脂微球对其所包裹的药物具有靶向性,控制包裹药物的释放,更易于跨越细胞膜,从而促进药物吸收,进一步缩短起效时间。氟比洛芬酯脂微球注射液已用于围手术期镇痛和癌性镇痛等^[24]。

7 结语

脂微球载药系统作为胃肠外给药的载体,具有提高药物稳定性,降低毒副作用,使药物缓释、控释或具有靶向性等多方面特点,其技术正日益成熟。但影响脂微球制备的因素较多,又因药物性质的不同而不同。复合物-高压匀质联用技术具有一定的局限性,原因是并非所有药物均能制成符合条件的复合物;SolEmul 技术一般只适用于难溶性药物。通过油相的组成比例,调整油相的极性以增加药物的溶解度,控制乳化剂、离子强度和选择适当的制备方法等,也可制得稳定性高的脂微球。总之,随着研究的深入,相信会有更好、更精确的方法出现,有更多的脂微球制剂品种步入临床,走向市场。

【参考文献】

- [1] Liu ZZ, Feng YY, Zhang LL, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of larotaxel in rats: comparison of larotaxel-loaded microsphere with larotaxel-solution [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 71(5): 1131-1139.
- [2] McClements DJ. Advances in fabrication of emulsions with enhanced functionality using structural design principles [J]. Curr Opin Colloid Interf Sci, 2012, 17(5): 235-245.

(下转第 459 页)

- tive stress , inflammation and apoptosis [J]. Eur J Pharmacol , 2014 , 728: 107-118.
- [3] Xiao J , Zhai H , Yao Y , *et al.* Chrysin attenuates experimental autoimmune neuritis by suppressing immuno-inflammatory responses [J]. Neuroscience , 2014 , 262: 156-164.
- [4] Cho H , Yun CW , Park WK , *et al.* Modulation of the activity of pro-inflammatory enzymes , COX-2 and iNOS , by chrysin derivatives [J]. Pharmacol Res 2004 , 49(1) : 3743.
- [5] He XL , Wang YH , Bi MG , *et al.* Chrysin improves cognitive deficits and brain damage induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats [J]. Eur J Pharmacol , 2012 , 680(1-3) : 41-48.
- [6] 赵翔,陈希,李常虹等. 白杨素对人肝癌 BEL-7402 细胞表面超微结构和蛋白质磷酸化及相关通路的影响 [J]. 中国组织工程研究与临床康复 2011 ,15(6) : 1050-1055.
- [7] Parajuli P , Joshee N , Rimando AM , *et al.* *In vitro* anti-tumor mechanisms of various *Scutellaria* extracts and constituent flavonoids [J]. Planta Med 2009 , 75(1) : 41-48.
- [8] Woo KJ , Jeong YJ , Park JW , *et al.* Chrysin-induced apoptosis is mediated through caspase activation and Akt inactivation in U937 leukemia cells [J]. Biochem Biophys Res Commun , 2004 , 325(4) : 1215-1222.
- [9] 缪菊莲,黄照昌. 羟丙基-β-环糊精对人参皂苷 Rg1 溶解度的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志 2011 ,17(21) : 17-19.
- [10] 白秀秀,夏广萍,赵娜等. 羟丙基-β-环糊精对二氢杨梅素的增溶作用 [J]. 中国实验方剂学杂志 2013 ,19(9) : 12-14.
- [11] 毛利娟,王永禄,李学明等. 共研磨法提高兰索拉唑的溶出度 [J]. 中国医药工业杂志 2011 ,42(8) : 595-599.
- [12] 张聪. 共研磨技术在提高难溶性药物溶出度中的应用 [J]. 中国医药指南 2013 ,11(4) : 384-385.
- [收稿日期] 2014-04-08 [修回日期] 2014-09-09
[本文编辑] 顾文华

(上接第411页)

- [3] Groves MJ. The redistribution of bulk aqueous phase phospholipids during thermal stressing of phospholipid-stabilized emulsions [J]. Pharm Pharmacol , 1993 , 45(7) : 592.
- [4] Morais JM , Burgess DJ. Long acting injections and implants: micro-and nano-emulsions (controlled release parenteral drug delivery systems) [M]. London: Springer , 2012: 221-238.
- [5] Yue PF , Lu XY , Liao MX , *et al.* The effect of oil components and homogenization conditions on the physicochemical properties of zedoary turmeric oil submicron emulsions [J]. J Dispers Sci Technol , 2010 , 31(11) : 1535-1540.
- [6] Patel R , Joshi J. An overview on nanoemulsion: a novel approach [J]. Int J Pharm Sci Res , 2012 , 3(12) : 4640-4650.
- [7] Bague S , Philips B , Rabinovich-Guilatt L , *et al.* Ophthalmic oil-in-water type emulsion with stable zeta potential [P]. USA WO2006050838 A2 , 2005-10-10.
- [8] Akkar A , Muller RH. Intravenous itraconazole emulsions produced by SolEmuls technology [J]. Eur J Pharm Biopharm , 2003 , 56(1) : 29-36.
- [9] Müller RH , Schmidt S , Buttle I , *et al.* SolEmuls® -novel technology for the formulation of i. v. emulsions with poorly soluble drugs [J]. Int J Pharm , 2004 , 269(2) : 293-302.
- [10] Yue PF , Li FQ , Liao MX , *et al.* Process optimization , characterization , and release study *in vitro* of an intravenous puerarin lipid micropheres loaded with the phospholipid complex [J]. J Dispers Sci Technol , 2011 , 32(1) : 1-10.
- [11] Yue PF , Zheng Q , Wu B , *et al.* Application of plackett-burman design and box-behnken design to achieve process optimization for geniposide submicron emulsion [J]. J Dispers Sci Technol , 2012 , 33(2) : 213-222.
- [12] Ma YQ , Li G , Xu JH , *et al.* Combination of submicroemulsion and phospholipid complex for novel delivery of ursodeoxycholic acid [J]. Pharm Dev Technol 2014 , 19(3) : 363-372.
- [13] Gulati Neha , Gupta Himanshu. Parenteral drug delivery: a review [J]. Recent Patent Drug Deliv Form , 2011 , 5(2) : 133-145.
- [14] Yamamura K , Nakao M , Yano K , *et al.* Stability of forskolin in lipid emulsions and oil/water partition coefficients [J]. Chem Pharm Bull , 1991 , 39(4) : 1032-1034.
- [15] Bhalerao AV , Singh SS. *In situ* gelling ophthalmic drug delivery system for glaucoma [J]. Int J Pharm Biosci , 2011 , 2(2) : 7-14.
- [16] Patel Y , Poddar A , Sawant K. Formulation and characterization of Cefuroxime Axetil nanoemulsion for improved bioavailability [J]. J Pharm Bioallied Sci , 2012 , 4(1) : S4-S5.
- [17] Ammar H , Salama H , Ghorab M , *et al.* Nanoemulsion as a potential ophthalmic drug delivery system for Dorzolamide hydrochloride [J]. AAPS Pharm Sci Tech , 2009 , 10(3) : 808-819.
- [18] Gan L , Wang J , Jiang M , *et al.* Recent advances in topical ophthalmic drug delivery with lipid-based nanocarriers [J]. Drug Discov Today , 2013 , 18(5-6) : 290-297.
- [19] Lu Y , Qi J , Wu W. Absorption , disposition and pharmacokinetics of nanoemulsions [J]. Curr Drug Metab 2012 , 13(4) : 418-428.
- [20] Sultana Y , Maurya DP , Iqbal Z , *et al.* Nanotechnology in ocular delivery: current and future directions [J]. Drugs Today , 2011 , 47(6) : 441-455.
- [21] Zhang N , Zhang Q , Chu T , *et al.* Formulation optimization of prostaglandin E1-loaded lipid emulsion: enhanced stability and reduced biodegradation [J]. Pharm Dev Tech , 2013 , 18(4) : 804-812.
- [22] Gao Y , Xu PF , Chen LL , Li YP. Prostaglandin E1 encapsulated into lipid nanoparticles improves its anti-inflammatory effect with low side-effect [J]. Int J Pharm , 2010 , 387(1-2) : 263-271.
- [23] Ueki R , Tanimoto M , Tataru T , *et al.* Emulsion of flurbiprofen axetil reduces propofol injection pain due to a decrease in free propofol concentration [J]. J Anesth , 2007 , 21(3) : 325-329.
- [24] Shen J , Gan L , Zhu C , *et al.* Novel NSAIDs ophthalmic formulation: flurbiprofen axetil emulsion with low irritancy and improved anti-inflammation effect [J]. Int J Pharm , 2011 , 412(1-2) : 115-122.
- [收稿日期] 2013-05-21 [修回日期] 2014-03-17
[本文编辑] 李睿旻