

## · 综述 ·

## 纳米结构脂质载体促进难溶性药物口服吸收机制的研究进展

刘建清<sup>1,2</sup>, 张晶<sup>1</sup>, 赵佳丽<sup>1,3</sup>, 宋洪涛<sup>1</sup> (1. 南京军区福州总医院药学科 福建 福州 350025; 2. 福建医科大学药学院 福建 福州 350108; 3. 厦门大学医学院 福建 厦门 361005)

**[摘要]** 纳米结构脂质载体(NLC)是药剂学备受关注的研究领域,作为一种性能优良的新型药物传递系统,能促进难溶性药物的口服吸收。探讨并总结纳米结构脂质载体促进难溶性药物口服吸收的机制。

**[关键词]** 纳米结构脂质体; 难溶性药物; 促进吸收; 机制

**[中图分类号]** R944.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2014)04-0254-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.04.004

## Mechanism of nanostructured lipid carriers in promotion of absorption of poorly soluble drugs

LIU Jianqing<sup>1,2</sup>, ZHANG Jing<sup>1</sup>, ZHAO Jiali<sup>1,3</sup>, SONG Hongtao<sup>1</sup> (1. Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou 350025, China; 2. School of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350108, China; 3. School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

**[Abstract]** **Objective** Nano-structured lipid carriers (NLC) is a concerned research area in pharmaceutics, which as a novel drug delivery system to promote oral absorption of poorly soluble drugs. The literatures were reviewed to explore and summarize the mechanism that nano-structured lipid carriers in promotion of the absorption of poorly soluble drugs.

**[Key words]** nano-structured lipid carriers; poorly soluble drugs; promote absorption; mechanism

药物研发过程中,经常可以遇到一些药物具有药理活性,但因为水溶性差而导致其口服生物利用度低且临床效果不佳。对于这类药物,通过提高其溶解度而改善其生物利用度的方法很多,如将药物制成盐或前体药物、环糊精包合物、固体分散体等。纳米结构脂质载体(nanostructured lipid carriers, NLC)是极具开发潜力的药物载体,作为水溶性差的药物载体,纳米结构具有许多优越性,其应用日益广泛<sup>[1,2]</sup>。NLC作为一种新型的药物载体,采用混合脂质为载体,将常温下为液态的脂质加入到固态脂质中,晶体的混乱度增加,使其承载药物的空间增大为特殊骨架材料纳米粒<sup>[3,4]</sup>。NLC因其独特而优良的性能在新药制剂中有广泛的应用前景。如何使纳米结构脂质给药系统更利于促进难溶性药物的吸收,成为业界关注的热点。本文将从NLC使难溶性药物满足:①在小肠吸收部位保持足够的溶解性;②保持药物与上皮细胞膜的充分接触,即克服小肠上皮细胞表面的静态水层(unstirred water layer)<sup>[5]</sup>;③突破穿细胞膜转运障碍3个方面进行探讨。

### 1 纳米结构脂质体

固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLN)是20世纪90年代发展起来的一种新型微粒给药体系,以天然或合成的脂质材料,如卵磷脂、三酰甘油、复合甘油酯等将药物包裹其中,粒径一般为100 nm,具有毒性低、物理稳定性高、生物利用度高等优点。

NLC是2000年之后在SLN的基础上出现,被称为第二代脂质纳米粒子。NLC与SLN的不同之处在于其内部结构,NLC是以一定比例的液态油或混合脂质代替了固体脂质纳米粒中的固体脂质而制备出的新型固体脂质纳米粒。NLC可以弥补SLN的三方面不足:①载药能力有限;②药物在储存过程中的泄漏;③其水分散体中水分含量过高<sup>[6]</sup>。

### 2 促进难溶性药物口服吸收的机制

#### 2.1 促使药物的充分溶解

**2.1.1 粒径** 口服药物后,药物需要在胃肠道中溶解才能穿过肠上皮细胞而被吸收。对于难溶性药物的吸收,药物的溶出速率和溶解度取决于它的限制条件。药物粒径减小可增加药物的表面积与润湿

**[作者简介]** 刘建清,硕士研究生。Tel: 15806036571。

**[通讯作者]** 宋洪涛。Tel: (0591) 22859459, E-mail: sohoto@vip.163.com。

性 根据 Noyes-Whitney 方程可知,药物在胃肠道中的溶解度得到显著提高,进而促进药物的吸收。Sigfridasson 等<sup>[7]</sup>研究表明,NLC 粒径的减小可以进一步促进难溶性药物的溶解,NLC 在胃肠道中的吸收存在粒径依赖性。Muchow 等<sup>[8]</sup>对比了十一酸睾酮 NLC 的粒径对十一酸睾酮体内吸收的影响。分别制备粒径为 215、592 nm 的十一酸睾酮 NLC,大鼠灌胃后,  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  分别为 13 950、10 208  $\text{pg} \cdot \text{h}/\text{ml}$ ,表明减小 NLC 粒径可以提高十一酸睾酮的体内吸收。

**2.1.2 脂质体对药物的增溶作用** 对难溶性药物而言,药物的溶解度可包括药物在胃肠溶液中的固有溶解度和内、外源性物质对药物的增溶作用等方面。NLC 本身由脂质辅料制备而成,由于药物的吸收促进效应,脂质与药物的吸收密切相关<sup>[9]</sup>。口服 NLC 后,脂质体在消化道经酶降解形成单酰甘油和脂肪酸等乳化剂,同时随着脂质体进入十二指肠,刺激胆酸盐、胆固醇以及胰液等从胆囊分泌并排入肠腔。经过一系列反应的过程,内源性胆酸盐等物质、外源性脂质的消化产物在胃肠道中产生一系列胶体分散体系,如混合胶束、小囊泡以及乳滴等,难溶性药物也混合在其中,从而提高难溶性药物的溶解度。Sahu 等<sup>[10]</sup>研究了氟比洛芬 NLC 及氟比洛芬缓释片的体内药物动力学情况。实验结果表明,NLC 的氟比洛芬  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  为  $(36.95 \pm 1.23) \text{ ng} \cdot \text{min}/\text{ml}$ ,而市售氟比洛芬  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  为  $(13.55 \pm 0.63) \text{ ng} \cdot \text{min}/\text{ml}$ ,前者的浓度为后者的近 3 倍。这是由于 NLC 中的脂质成分在一系列变化后与体内成分形成胶束,对氟比洛芬产生增溶作用,使氟比洛芬的吸收远大于后者。

## 2.2 脂质体促进药物在胃肠道的吸收

**2.2.1 穿过静态水层** 在小肠绒毛表面存在一层非流动水层,即静态水层,难溶性药物必须溶解扩散,穿过该静态水层与小肠上皮细胞接触才能被吸收。但由于难溶性药物在静态水层中低溶解度的特性阻碍了药物的吸收,NLC 中的脂质成分在消化酶作用下降解形成单甘油酯和双甘油酯,后者与胆盐相互作用形成胶束或混合胶束,使药物在静态水层中的溶解度得到提高。同时有其他观点表明,药物可以通过形成的胶束等结构直接或间接地与小肠上皮细胞接触,再者,药物以纳米结构的形式存在,这两方面都有利于载体携带药物穿过静态水层到达肠上皮细胞,从而促进药物在静态水层的吸收<sup>[12]</sup>。当药物以胶束结构穿过静态水层,可游离出药物或直接以胶束的结构进行穿膜转运,转运方式包括:被动转运、载体介导吸收、界面转运、与囊泡载体结合吸收等<sup>[13]</sup>,详见图 1。

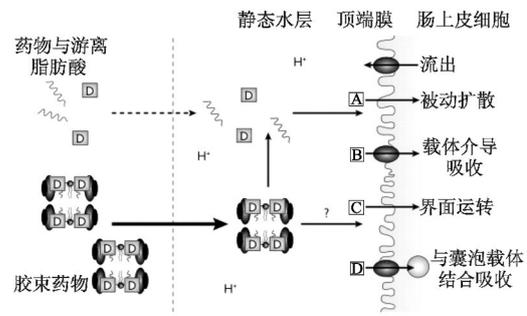


图 1 药物从脂质药物处方转运至肠上皮细胞的机制

**2.2.2 脂质体增加附着性及其作用** 纳米颗粒具有附着性<sup>[15]</sup>,脂质纳米给药系统中的药物以微小粒径存在,可增加药物在胃肠道黏膜上的吸附作用,当大量的药物吸附在胃肠道黏膜上,药物经释放后即在胃肠壁吸收,胃肠壁与血液药物浓度形成浓度梯度从而促进药物的吸收,增加药物的生物利用度。而且形成的药物纳米粒子通过吸附在胃肠道壁上并进入绒毛间隙,可增加药物在胃肠黏膜上的滞留时间,从而促进药物的吸收。Zhuang 等<sup>[16]</sup>将长春西汀制备成无定型的 NLC,以大鼠建立体内动物模型,口服给予相同剂量的长春西汀纳米结构脂质体与长春西汀混悬液,  $C_{\max}$  分别为  $(679.29 \pm 135.57)$ 、 $(354.29 \pm 57.49) \text{ ng}/\text{ml}$ 。  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  分别为  $(3143.9 \pm 574.9)$ 、 $(975.8 \pm 109.4) \text{ ng} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 。长春西汀 NLC 的  $AUC_{0 \rightarrow \infty}$  是其混悬溶液的 3.22 倍。原因是长春西汀 NLC 的粒径较小,在胃肠道壁的生物附着性强,甚至进入小肠绒毛之间的空隙从而增加了长春西汀 NLC 在胃肠道的驻留时间,使药物被充分吸收,提高了生物利用度<sup>[16]</sup>。

## 2.3 跨膜转运

**2.3.1 淋巴转运** 药物口服可以经毛细血管转运,也可以通过淋巴途径进入体循环。由于肝门静脉中血液的流速和肠淋巴管中淋巴液的流速之比约为 500:1,一般情况下,药物主要通过肝门静脉进入到血液循环。但是,对于脂质纳米粒药物,Alessandro 等研究了十二指肠给药后 SLN 淋巴和血液的分布情况,对淋巴插管后的大鼠模型进行研究,通过测定淋巴和血液的辐射剂量,观察了 SLN 给药后的转运,研究发现直接转运到血液中的 SLN 与转运到淋巴中的 SLN 相比要少得多,这一研究结果说明,SLN 在口服给药后主要的吸收机制是淋巴吸收,证实了 NLC 能够通过脂肪的吸收途径与转运。

脂质促进药物肠淋巴转运与其消化、吸收有关<sup>[17,18]</sup>。首先,经胃消化产生的含药粗乳经一系列的消化最终变成可以自由扩散进入静水层的含药混

合胶束。混合胶束很少以完整的形式吸收,需要以游离脂肪酸、2-单酰甘油和药物的形式各自吸收。脂质中长链脂肪酸在滑面内质网内重新酯化形成三酰甘油。三酰甘油和糙面内质网产生的初始脂蛋白结合,核扩张形成乳糜微粒。药物可与乳糜微粒中的三酰甘油结合,对于肠上皮毛细淋巴管细胞间隙要比毛细管大得多,药物形成的乳糜微粒结合物粒径在 200~800 nm,可以选择性地进入到毛细淋巴管之中,即药物可以通过淋巴转运进入体循环,避免药物的肝脏首过效应。其次,纳米粒药物口服后,其主要吸收部位在回肠内集合淋巴结,功能细胞为微粒细胞,纳米粒被吞噬后,通过囊性转运方式转运到 M 细胞基底面凹腔释放出来,此时纳米粒以游离状态或以被巨噬细胞吞噬的状态,随淋巴细胞通过淋巴管从淋巴循环进入血液循环,在这个过程中也避免了肝脏首过效应,提高药物的吸收程度<sup>[19]</sup>。

除了刺激脂蛋白和乳糜微粒的产生之外,NLC 促进药物淋巴转运的机制可能还有<sup>[20]</sup>:增加细胞膜的流动相来增加细胞内转运;打开细胞间紧密连接促进离子化药物和亲水大分子的细胞间转移。

**2.3.2 抑制 P 糖蛋白外排** 小肠不仅是药物的主要吸收部位,也是机体排泄药物的重要器官,在肠道黏膜的顶端丰富表达着药物外排分泌蛋白,如 P 糖蛋白(P-gp)可以将已经吸入胃肠道黏膜细胞内的药物再分泌到肠腔,从而抑制药物吸收,降低药物的生物利用度。浙江大学黄凌斐等用 Caco-2 细胞考察了 P-gp 对载药 SLN 转运的影响。研究以阿霉素刺激并产生的 P-gp 高表达的 Caco-2 单层细胞为模型,发现阿霉素、紫杉醇、10-羟基喜树碱这 3 种抗癌药在转运时有明显的外排作用,加入 P-gp 抑制剂维拉帕米之后,各种药物的 P-gp 外排均减少。采用 NLC 给药后,外排现象减弱更显著,药物从肠腔侧向基底侧的正向转运能力提高 1~6 倍,并且 NLC 给药系统能躲避 P-gp 的识别。由此可见,脂质纳米粒能通过抑制 P-gp 外排作用而促进药物的吸收。

### 3 小结

近年来发现难溶性药物越来越多,因而提高难溶性药物的溶解度、改善其溶出度、促进药物的人体吸收,已成为当代药物制剂的一个研究重点。对 NLC 促进难溶性药物的口服吸收机制的研究将有助于进一步解决难溶性药物问题,根据研究得出的机制重新对 NLC 及其他给药系统、药物研究设计进行改进。Takeuchi 等<sup>[21]</sup>选择壳聚糖或卡波姆等生物黏附性聚合物对纳米载体进行表面修饰,增加其在胃肠道的停留时间和接触面积,进而改善药物的

口服吸收,提高生物利用度。随着进一步研究 NLC 促进难溶性药物口服吸收机制,NLC 会有更广阔的应用,为推动整体药物的发展创造更好的条件。

### 【参考文献】

- [1] 高振东. 新型纳米结构脂质载体给药系统的研究进展[J]. 中国药业, 2013, 22(4): 93-94.
- [2] 温许, 胡雄伟, 吴昊, 等. 纳米结构脂质载体用于难溶性药物口服传递研究进展[J]. 药实践杂志, 2012, 30(4): 254-257.
- [3] Mozafari MR. Nanoliposomes: preparation and analysis[J]. Methods Mol Biol, 2010, 605: 29.
- [4] 曹丰亮, 郭晨煜, 李其禄, 等. 纳米结构脂质载体的制备与应用研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2012, 33(1): 93-96.
- [5] Cone RA. Barrier properties of mucus[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2009, 61: 75-85.
- [6] Müller RH, Radtke M, Wissing SA. Nanostructured lipid matrices for improved microencapsulation of drugs[J]. Int J Pharm, 2002, 242(1-2): 121-128.
- [7] Sigfridsson K, Lundquist AJ, Strimfors M. Particle size reduction for improvement of oral absorption of the poorly soluble drug UG558 in rats during early development[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2009, 35(12): 1479-1486.
- [8] Muchow M, Maincent P, Müller RH. Production and characterization of testosterone undecanoate-loaded NLC for oral bioavailability enhancement[J]. Drug Devel Industr Pharm, 2011, 37(1): 8-14.
- [9] Chakraborty S, Shukla D, Mishra B, et al. Lipid—an emerging platform for oral delivery of drugs with poor bioavailability[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2009, 73: 1-15.
- [10] Sahu MK, Soni GC, Prajapati SK. Formulation and characterization of topical nanostructured lipid carrier gel of flurbiprofen and its comparison with micellar gel preparation[J]. World J Pharm Pharm Sci, 2012, 1(3): 1235-1247.
- [11] Luo YF, Chen DW, Ren LX, et al. Solid lipid nanoparticles for enhancing vinpocetine oral bioavailability[J]. Contr Rel, 2006, 114: 53-59.
- [12] Thomson AB, Schoeller C, Keelan M, et al. Lipid absorption: passing through the unstirred layers, brush-border membrane, and beyond[J]. Can J Physiol Pharmacol, 1993, 71(8): 531-555.
- [13] 孙明辉. 西罗莫司自微乳化释药系统的研究[D]. 湖北: 华中科技大学, 2012.
- [14] Müller RH, Runge S, Ravelli V, et al. Oral bioavailability of cyclosporine: solid lipid nanoparticles (SLN) versus drug nanocrystals[J]. Int J Pharm, 2006, 317(1): 82-89.
- [15] Elgart A, Cherniakov I, Aldouby Y, et al. Improved oral bioavailability of BCS class 2 compounds by self nano-emulsifying drug delivery systems (SNEDDS): the underlying mechanisms for amiodarone and talinolol[J]. Pharm Res, 2013(5): 212-215.
- [16] Zhuang CY, Li N, Wang M, et al. Preparation and characterization of vinpocetine loaded nanostructured lipid carriers (NLC) for improved oral bioavailability[J]. Int J Pharm, 2010, 394(1): 179-185.

(下转第 277 页)

称定,用流动相定量稀释制成每1 ml 中含非那雄胺0.1 mg 的溶液,精密量取20  $\mu$ l 注入液相色谱仪,记录色谱图。连续进样6次。结果表明,RSD = 0.08%,说明本方法的精密度良好。将此溶液于室温放置,并分别于0、2、4、6、8、10 h 取样分析,结果表明,RSD = 0.18%,说明样品溶液在10 h 内较稳定。

#### 4 含量测定

取3批样品,照上述含量测定的方法进行测定,结果3批样品中非那雄胺的含量分别为100.7%、102.1%和98.9%。

#### 5 溶出度测定

取本品,参考国家食品药品监督管理局质量标准(YBH05662003)非那雄胺片溶出度测定法,以500 ml 蒸馏水为溶出介质,转速为50 r/min,依法操作。经45 min 时,取溶液10 ml,滤过,取续滤液作为供试品溶液;另取经105  $^{\circ}$ C 干燥至恒重的非那雄胺对照品适量,精密称定,用流动相溶解并稀释制成每1 ml 中含约10  $\mu$ g 非那雄胺的溶液,作为对照品溶液。分别取上述两种溶液各20  $\mu$ l 注入液相色谱仪,照含量测定项下的色谱条件测定,按外标法以峰面积计算出每片的溶出量。

自制非那雄胺片(080427)与市售进口片(规格:5 mg,批号:272634;市售国产片(规格:5 mg,批号:070201)体外溶出度的比较,溶出曲线如图2,自制片的溶出曲线与进口片基本一致,优于国产片。

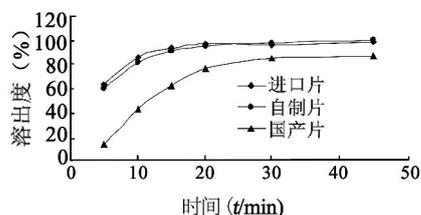


图2 自制片与市售片的体外溶出度比较

#### 6 讨论

崩解剂的性能和加入方法对分散片的质量有显著影响。通常分散片崩解剂的加入量要大于普通片。低取代羟丙基纤维素的崩解性能较好,具有较高的毛细管活性及水合能力,能迅速将水吸入片中,内加吸水使固体颗粒崩解为更细小的粉末,从而增加了主药的溶出,然后膨胀崩解,形成混悬液<sup>[5]</sup>。同时,考察崩解剂加入方法对崩解性、分散性的影响中发现,采用内、外共加的方法效果最佳,既保证了分散片的崩解,也有利于崩解后颗粒的再分散。

对于分散片,要求控制一个较为适宜的压力。随着硬度的增加,崩解时间延长,若压片压力过小,在包衣过程中会出现崩解现象,在包装、运输中易破碎。本实验主要考察压力对崩解时限的影响,最终确定压片压力为4 ~ 5 kg/cm<sup>2</sup> 时,包衣较为光洁。

采用防潮型85G型欧巴代进行包衣,得到的非那雄胺片不易吸潮,解决了因素片吸潮后硬度增加,崩解时限延长等问题。

由于主药中非那雄胺为非水溶性药物,故选用水溶性赋形剂乳糖作为稀释剂,以增加主药的溶出度<sup>[6]</sup>。

#### 【参考文献】

- [1] 刘建芳,邓鸣,侯艳宁. 非那雄胺的药理及临床应用研究进展[J]. 华北国防医药, 2006, 18(4): 286.
- [2] 胡容峰,冯志英,王剑,等. 非那雄胺的研制及稳定性[J]. 中国医院药学杂志, 2001, 22(5): 287-289.
- [3] 冯泽岸,廖明琪,邵婷玑,等. 南沙参多糖分散片的制备[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 33(9): 699-703.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2010 版二部[S]. 北京: 化学工业出版社, 2010: 33.
- [5] 崔福德. 药剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 335-339.
- [6] 韩莎,朱云峰,曹青日,等. 三七总皂苷分散片的制备及体外评价[J]. 中成药, 2010, 32(8): 1324-1328.

[收稿日期] 2013-08-13 [修回日期] 2013-12-06

[本文编辑] 李睿旻

(上接第256页)

- [17] 胥娜,钟文英,朱丹妮. 固体脂质纳米粒在提高难溶性药物生物利用度中的应用[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(8): 1605-1607.
- [18] Mu HL, Hfy CE. The digestion of dietary triacylglycerols[J]. Prog Lipid Res, 2004, 43(2): 105-133.
- [19] Ravi D, Hywel DW, Dallas B, et al. In vitro digestion testing of lipid-based delivery systems: calcium ions combine with fatty acids liberated from triglyceride rich lipid solutions to form soaps and reduce the solubilization capacity of colloidal digestion prod-

ucts[J]. Int J Pharm, 2013, 441(1): 323-333.

- [20] Hans B, Jenneke P, Ruud J, et al. Characterization of translocation of silver nanoparticles and effects on whole-genome gene expression using an in vitro intestinal epithelium coculture model[J]. ACS Nano, 2011, 5(5): 4091-4103.
- [21] Takeuchi H, Yamamoto H, Kawashima Y, et al. Mucoadhesive nanoparticulate systems for peptide drug delivery[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2001, 47(1): 39.

[收稿日期] 2013-05-28 [修回日期] 2013-11-05

[本文编辑] 李睿旻