

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.02.001

纳米结构脂质载体用于肺靶向递送体系研究进展*

唐香¹,余善君¹,周向东^{1,2},李琪^{1,2△}

(1. 海南医学院第一附属医院,海南 海口 570102; 2. 海南医学院国家卫生健康委员会热带病防治重点实验室,海南 海口 571199)

摘要:目的 为肺部疾病的治疗和难溶性药物替代制剂的研发提供参考。方法 总结纳米结构脂质载体(NLC)的基本类型、制备方法以及在肺部疾病治疗中应用的研究进展,并探讨其提高肺部相关疾病治疗有效性和安全性的效果。结果 NLC包括无定型、不完全晶型、多重结构型3种形态,制备方法包括高压均质法、溶剂分散法、熔融乳化-超声法、乳微法等;NLC可使药物活性成分更易被包载,储存中药物外泄减少,物理稳定性更好,能控制药物靶向释放,提高难溶性药物的饱和溶解度;一定程度上降低给药频率,减少给药剂量和减弱不良反应。结论 NLC为基于脂质纳米粒上开发的一种新型药物传递系统,其载体药物经肺部吸入给药,特别适用于肺部疾病的治疗,是口服和静脉给药途径较有潜力的替代方案。

关键词: 纳米结构脂质载体;肺靶向递送体系;肺部疾病

中图分类号:R943

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2023)02-0001-05

Research Progress of the Application of Nanostructured Lipid Carriers in Targeted Pulmonary Drug Delivery System

TANG Xiang¹, YU Shanjun¹, ZHOU Xiangdong^{1,2}, LI Qi^{1,2}

(1. The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China 570102; 2. National Health Commission Key Laboratory of Tropical Disease Control, Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China 571199)

Abstract: Objective To provide a reference for the treatment of various pulmonary diseases and the research and development of insoluble drug substitutes. **Methods** The basic types, preparation methods and research progress of the nanostructured lipid carriers (NLC) in the treatment of pulmonary diseases were summarized, and their effects on improving the efficacy and safety of treatment of pulmonary-related diseases. **Results** NLC had three forms, including amorphous, incomplete crystal and multiple structures. The preparation methods included high-pressure homogenization method, solvent dispersion method, melt emulsification-ultrasound method and emulsion micro method. NLC could make the active ingredients of drugs easier to be encapsulated, reduce drug leakage during storage, improve physical stability, control drug-targeted release, and improve the saturated solubility of insoluble drugs. Meanwhile, it could reduce the administration frequency, dosage and adverse drug reactions of drugs to some extent. **Conclusion** NLC is a new drug delivery system developed on the basis of lipid nanoparticles, and its carrier drugs are especially suitable for the treatment of pulmonary diseases through pulmonary inhalation, which is a potential alternative scheme to oral and intravenous administration routes.

Key words: nanostructure lipid carrier; targeted pulmonary drug delivery system; pulmonary disease

目前,纳米技术正通过多种给药途径用于被动和主动靶向给药,在经肺部给药的探索应用中开辟了药物肺靶向递送新领域。纳米颗粒即粒径 ≤ 100 nm的胶体颗粒体系。固体脂质纳米粒(SLN)主要是由固体脂质、表面活性剂、有效成分和水制备的胶体颗粒,具有生物相容性好、有机溶剂使用少、体内稳定性高、应用范围广等优点。但在储藏过程中仍存在载药量低、易凝胶化和药物泄漏等问题^[1]。为此,升级版的新一代SLN在之前制备基础上加入液态脂质,可破坏固体脂质排列有序的晶体结构,使药物活性成分更利于被包载,从

而提高纳米颗粒的药物负载能力,并减少储存过程中药物外泄问题^[1-2]。与传统的吸入型SLN相比,纳米结构脂质载体(NLC)还具有更强的载药能力、更好的物理稳定性,以及控制药物靶向释放,提高难溶性药物饱和溶解度等优势,弥补了传统医药制剂治疗肺部疾病时存在的药物水溶性差、稳定性低、易耐药、高细胞毒性等多种缺陷,已成为近年来医药剂领域研究及推广的热点方向,为未来治疗各种肺部疾病和研发难溶性药物替代制剂提供了理论基础和有效靶点^[3]。在此,总结了NLC在肺靶向递送体系的研究进展,报道如下。

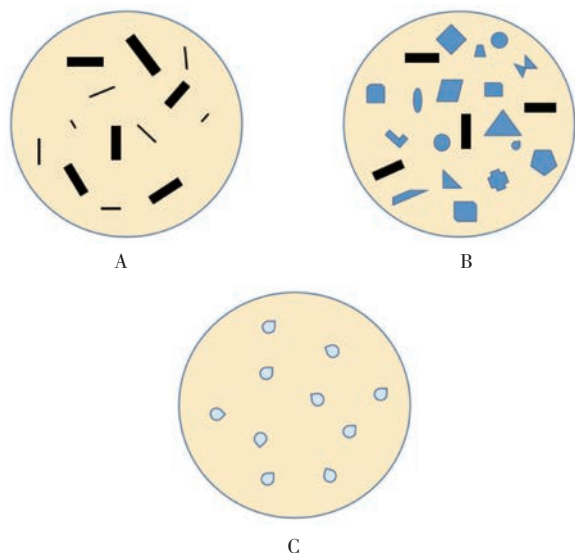
* 基金项目:国家自然科学基金[82160012, 81860001];海南省自然科学基金[820CXTD448];海南省重点研发科技合作项目[ZDYF2020223]。

第一作者:唐香,女,在读硕士研究生,研究方向为慢性气道炎症性疾病的机制调控,(电子信箱)10981384652@qq.com。

△通信作者:李琪,女,博士,教授,研究方向为慢性气道炎症性疾病的机制调控,(电子信箱)lqlq198210@sina.com。

1 常见 NLC

有研究表明,根据脂质和油混合物组成比例及活性成分包覆方式的不同,可将NLC分为3种形态学类型^[2,4],详见图1。1)无定型,通过特定的脂质混合配制,可减少因结晶过程引起的药物泄漏。其中特定的脂质如羟基十八烷基、羟基硬脂酸酯或己二酸二丁酯等形成固体而非结晶颗粒。各脂质基质均以无定型状态存在。2)不完全晶型,由于脂肪酸链长度的不同及单、双、三酰甘油的混合,NLC不能形成高度有序的基质结构,从而产生较高的晶格缺陷,提高了载体载药能力。但缺点是包封率最低。3)多重结构型,即油/脂/水型。因亲脂性药物比固体脂质更易溶于液态脂质,在低浓度下,油团能有效地分散在脂质基质中。加入超出其溶解度的油,可导致液相分离,形成包围在固体基质内的液态纳米油室,使药物释放可控、药物包封率好、药物渗漏小。



A. 无定型 B. 不完全晶型 C. 多重结构型

图1 常见的NLC

A. Amorphous B. Incomplete crystal type C. Multiple structural type

Fig. 1 Common nanostructured lipid carriers

2 制备方法

2.1 高压均质法

常见的高耗能制备方法,有冷热之分,多用于大规模化的工业生产(如药品、化妆品制造等),可避免有机溶剂的使用。其中冷高压均质法是将含有活化剂的脂熔体用干冰或液氮快速冷却至凝固,然后粉碎,分散在含有冷表面活性剂的水中制成粗分散液,最后于室温下制得;其缺点为纳米粒子尺寸会改变。热高压均质法是将固态脂质在高温条件下(超过其熔点 $5\sim 10\text{ }^{\circ}\text{C}$)熔融,然后加入包埋对象与液态油得到分散液,最后剪切磨碎,分散于相同温度条件下的水溶液中,经高压均质化冷却制得;其缺点是温度过高,易影响表面活性剂的乳化能力,导致纳米载体稳定性下降。

2.2 溶剂分散法

将脂质和药物溶解在水饱和溶剂中,经均质机在溶剂饱和的水相乳化剂溶液中乳化,形成油/水乳剂,搅拌离心制得。其优点有简单快速,对仪器要求不高;缺点为易导致有机溶剂残留、不适用于工业制造等大规模生产。

2.3 熔融乳化-超声法

熔融是将固态脂质与药物混合后加热熔融,加入含表面活性剂的水相,快速搅拌形成初乳,最后经超声分散制得,前期制备过程类似于高压均质法。其优点是简单、高效、适合小规模实验和工业生产、能选择性添加对人体无害的有机溶剂等;缺点是粒径分布范围广、表面活性剂浓度高、超声探头易产生金属污染等。

2.4 乳微法

只需将固液脂质混合物与药物、表面活性物等同时加热溶解,搅拌一定时间后置 $2\sim 3\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷水中,待纳米乳低温凝固后即制得NLC分散液。优点是制备操作设备简单易行;缺点是NLC生产率低,制备过程中乳化剂用量大,故目前少用。

3 纳米载药系统在肺部疾病中的应用

3.1 支气管哮喘(哮喘)

据报道,全球约有该病患者3.34亿,预计到2025年将增至4亿^[5]。目前市售吸入性药物多为短效剂型,需频繁给药,虽大部分患者给予常规剂量即可获得良好疗效,但仍有 $5\%\sim 10\%$ 的患者即使高剂量给药也难以控制病情^[6],且不良反应较强。有研究显示,经雾化吸入后,空气动力学直径在 $1\sim 5\text{ }\mu\text{m}$ 范围内的颗粒物可在肺部区域实现最佳沉积^[7]。JAAFAR-MAALEJ等^[8]研究发现,载有二丙酸倍氯米松(BDP)的NLC在16d后累积释放量达77%,而BDP-SLN的累积释放量仅为20%。其气溶胶表征显示,经雾化吸入的BDP-NLC空气动力学直径为 $2.98\text{ }\mu\text{m}$,低于BDP-SLN的 $3.07\text{ }\mu\text{m}$,表明经NLC包载的BDP在治疗哮喘方面的药物缓释性和雾化性能更好。谢小洁等^[9]以NLC包裹地塞米松肺部给药,发现其空气动力学直径为 $(4.25\pm 0.12)\text{ }\mu\text{m}$,能有效沉积在肺泡区并治疗肺部病变。由此可见,NLC无论作为分散剂还是干粉剂应用,均可增强药物生物利用度,改善或维持肺部应用后的疗效,为治疗哮喘靶向吸入性药物的选择提供新思路。

3.2 慢性阻塞性肺疾病(COPD)

COPD为多因素刺激引起的炎症性异质性疾病,经刺激体内炎性细胞可产生过度的氧化应激反应,诱导活性氧(ROS)释放,进而破坏核酸、脂质和蛋白质等生物大分子,导致细胞结构功能发生改变。而NLC属纳米级颗粒,尺寸较小,表面积大,可增强对生物膜的黏附性,提高药物生物利用度,促进与生物系统的相互作用

用,抑制氧化应激炎性反应^[10]。BONDÌ等^[11]研究发现,以NLC包裹丙酸氟替卡松能有效抑制香烟烟雾提取物诱导的跨膜蛋白Toll样受体4(TLR4)表达和ROS产生,减少炎性相关因子[如白细胞介素(IL)-6、IL-8等]释放,增强细胞对氧化应激的保护作用。另一研究中发现,因肝脏的首过效应,常规口服瑞舒伐他汀的生物利用度只有20%。若以NLC包裹制成冻干粉经雾化吸入给药,其在大鼠肺部的清除率比单纯药物溶液慢80%,且生物利用度是药物溶液的35倍^[12-13]。综上所述,治疗药物与纳米载体组合的新型递送系统对于减缓COPD的发生、发展和预防具有较好的临床应用价值。

3.3 肺癌

静脉注射或口服化疗类药物仍是该病主要的治疗手段。为克服常规给药存在的特异性低、组织穿透性差、易耐药、治疗指数差等局限性,NLC肺部靶向递送抗癌药物的研究及应用越来越受关注^[14]。紫杉醇(PTX)为具有代表性的微管稳定化疗药物,可将细胞阻断于G2/M期,但自身靶向肿瘤的能力和可溶性差。将其负载在NLC和癌细胞膜组成的新型药物递送系统中,能抑制P-糖蛋白(P-gp)外排,提高药物选择性和可溶性,从而有效改善肺癌治疗中的耐药性问题^[15-16]。相关研究发现,盐霉素和PTX-NLC纳米粒联合吸入治疗非小细胞肺癌时,两药联用肺癌模型小鼠体质量明显低于盐霉素或PTX单独治疗($P < 0.05$),表明联用后的纳米粒在减小肿瘤体积或减轻肺组织不可逆损伤方面的效果远高于两组分单独给药^[17]。此外,有研究发现,用叶酸介导聚乙二醇靶向修饰姜黄素和多西紫杉醇负载的NLC,能使其靶向非小细胞肺癌,发挥长效循环作用,协同增强抗癌药物疗效^[18]。从现有研究可得出,这种经NLC负载单药或双药的纳米载药递送系统,可通过肺部给药途径克服抗癌化疗药物的高耐药性和高细胞毒性,为预防和治疗癌症提供了新的靶点。

3.4 肺结核

结核分枝杆菌常定植于肺泡巨噬细胞内,常规经口服给药或胃肠外给药后,蓄积于肺部的药物浓度有限,且药物在分布于其他脏器和组织的同时,常会给患者带来较强的不良反应,极大地限制了抗结核药物的应用^[19]。而NLC肺部给药本身就具有被动靶向作用,经适当地表面修饰后,可使药物主动靶向肺泡巨噬细胞,并在细胞内缓慢释放杀菌药物^[20]。VIEIRA等^[21]发现,经肺部吸入甘露糖基化修饰的利福平-NLC,可选择性地靶向肺泡巨噬细胞,避免被黏液纤毛清除,实现药物肺深部沉积,有效抑制胞内结核杆菌生长。CARNEIRO等^[22]研究发现,促吞噬素肽修饰的利福平NLC和纯药物溶液经肺部吸入给药后,在小鼠肺部的最低抑菌浓

度分别为 $0.48 \mu\text{g}/\text{mL}$ 和 $1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$,表明经促吞噬素肽修饰的利福平NLC能增强药物渗透性,抗结核分枝杆菌效果高于游离利福平的2倍。另SATO等^[23]研究发现若以铜(II)复合物负载NLC治疗H37Rv结核菌,其体外抗菌活性分别是复合物1,2,3的55.4,27.1,41.1倍。由此可见,基于NLC的抗肺结核治疗可提高药物疗效,降低给药频率,为未来肺部应用可吸入性纳米制剂治疗肺结核提供了证据。

3.5 肺囊性纤维化

属常染色体隐性遗传性疾病,病因为跨膜传导调节蛋白(CFTR)基因突变引起肺部黏性黏液分泌过多,导致铜绿假单胞菌定植感染。目前已有研究表明,通过NLC肺部靶向给药可恢复CFTR的表达,提高药物疗效,并限制对其他健康组织和器官可能的不良反应^[24]。与之相关研究发现,使用负载前列腺素E₂的NLC结合靶向siRNA进行吸入治疗,可阻止小鼠严重肺纤维化的发展,完全消除疾病征象^[25]。MORENO-SASTRE等^[26]研究发现,妥布霉素NLC悬浮液吸入治疗囊性纤维化相关铜绿假单胞菌感染,其高且持久的肺组织浓度远高于铜绿假单胞菌株的最低抑制浓度,使患者每3d只需给药1次,全身暴露量减小。由上述研究可知,NLC能通过提高药物负载量或生物利用度来减少给药剂量,增强肺部给药安全性。

3.6 其他

NAFEE等^[27]发现,以NLC负载枸橼酸西地那非治疗肺动脉高压可逆转肺血管重塑,促进右心室收缩并减轻心室肥厚程度。且与游离溶液相比,其肺实质正常,出血少,肺泡巨噬细胞轻度聚集。另有研究发现,环丙沙星-NLC治疗非囊性纤维化支气管扩张症,其药物包封率为 $(98.75 \pm 0.048)\%$,相较于环丙沙星溶液,能更有效、更快速地被细胞吸收,增强肺靶向药物能力^[28]。此外,纳米载药系统在肺真菌病中的研究及应用也是关注的热点之一。PARDEIKE等^[29]制备了治疗肺曲霉病的伊曲康唑NLC,并采用喷射雾化器雾化NLC,发现雾化前后及雾化器内残留物的粒径和胶体稳定性均无明显差异,且不会发生颗粒团聚、碎裂及沉降情况。此外,与口服用药相比,还避免了因重复给药带来的恶心、呕吐、上腹部疼痛和肝毒性等不良反应。

4 展望

NLC作为新一代SLN,用于其制备的理想载体原料应公认无毒、可生物降解并具有较强生物相容性。且由于载体材料(如类型、结构、数量、浓度等)选择方面的差异,其制备工艺也各不相同,包括高压均质法、溶剂分散法、熔融乳化-超声法、微乳法、W/O/W双重乳液法及溶剂乳化蒸发法等^[4]。

根据诊疗用途和药物特性,纳米载体给药系统有

经肠外注射、肠内口服、肺部吸入、经皮肤等多种给药途径。其中NLC经肺部给药是实现肺靶向给药和全身给药较理想的给药途径,是肺部吸入给药的优良载体。与其他药物递送途径相比,肺部局部给药除具有肺泡表面积大($> 100 \text{ m}^2$)、血流丰富(5 L/min)、肺泡壁薄($0.1 \sim 0.2 \mu\text{m}$)、无首过效应、生物利用度较好等特点,还避免了因传统肺部吸入给药引起的药物清除快、给药频繁及不能将药物直接靶向到肺特定部位等问题,目前已用于支气管哮喘、COPD、肺癌、肺结核、肺囊性纤维化等肺部相关疾病的治疗^[30-31]。

综上所述,纳米载体肺部给药研究已逐渐成为近年来纳米制剂技术研究的热点和重点,尤其是在肺部疾病治疗领域。目前虽尚无针对NLC肺部递送进行系统详尽的临床应用研究,但众多研究结果已表明,NLC是治疗肺部疾病较理想的方式,特别适用于肺部吸入给药。同时在未来开发可吸入性纳米制剂时仍有许多问题需重点考虑,如纳米制剂制备过程中,与脂质基质性质和浓度有关的细胞毒性作用、表面活性剂的刺激和致敏作用、脂质的稳定性、纳米制剂的pH、渗透压和无菌条件,以及在肺部的转运、外排机制、药物递送装置选择、纳米制剂大规模制造、总体成本效益等。

利益冲突:本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] LÓPEZ - GARCÍA R, GANEM - RONDERO A. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC): occlusive effect and penetration enhancement ability [J]. J Cosmet Dermatol Sci App, 2015, 5(2): 62 - 72.
- [2] KHOSA A, REDDI S, SAHA RN. Nanostructured lipid carriers for site - specific drug delivery [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 103: 598 - 613.
- [3] ABDEL - MAGEED HM, ABD EL AZIZ AE, MOHAMED SA, et al. The tiny big world of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: an updated review [J]. J Microencapsul, 2022, 39(1): 72 - 94.
- [4] JAISWAL P, GIDWANI B, VYAS A. Nanostructured lipid carriers and their current application in targeted drug delivery [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2016, 44(1): 27 - 40.
- [5] SULAIMAN I, LIM JC, SOO HL, et al. Molecularly targeted therapies for asthma: Current development, challenges and potential clinical translation [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2016, 40: 52 - 68.
- [6] KEIL TWM, BALDASSI D, MERKEL OM. T - cell targeted pulmonary siRNA delivery for the treatment of asthma [J]. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol, 2020, 12(5): e1634.
- [7] PATEL B, GUPTA N, AHSAN F. Particle engineering to enhance or lessen particle uptake by alveolar macrophages and to influence the therapeutic outcome [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2015, 89: 163 - 174.
- [8] JAAFAR - MAALEJ C, ANDRIEU V, ELAISSARI A, et al. Beclomethasone - loaded lipidic nanocarriers for pulmonary drug delivery: preparation, characterization and *in vitro* drug release [J]. J Nanosci Nanotechnol, 2011, 11(3): 1841 - 1851.
- [9] 谢小洁, 袁其红, 王啸洋, 等. 地塞米松纳米结构脂质载体的制备及体外肺沉积率考察 [J]. 解放军药学学报, 2017, 33(5): 404 - 408.
- [10] DUA K, MALYLA V, SINGHVI G, et al. Increasing complexity and interactions of oxidative stress in chronic respiratory diseases: An emerging need for novel drug delivery systems [J]. Chem Biol Interact, 2019, 299: 168 - 178.
- [11] BONDÌ ML, FERRARO M, DI VINCENZO S, et al. Effects in cigarette smoke stimulated bronchial epithelial cells of a corticosteroid entrapped into nanostructured lipid carriers [J]. J Nanobiotechnology, 2014, 12: 46.
- [12] DARWISH MKM, EL - ENIN ASMA, MOHAMMED KHA. Optimized Nanoparticles for Enhanced Oral Bioavailability of a Poorly Soluble Drug: Solid Lipid Nanoparticles Versus Nanostructured Lipid Carriers [J]. Pharm Nanotechnol, 2022, 10(1): 69 - 87.
- [13] PATIL - GADHE A, POKHARKAR V. Pulmonary targeting potential of rosuvastatin loaded nanostructured lipid carrier: Optimization by factorial design [J]. Int J Pharm, 2016, 501(1/2): 199 - 210.
- [14] RIZWANULLAH M, AHMAD MZ, GARG A, et al. Advancement in design of nanostructured lipid carriers for cancer targeting and theranostic application [J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2021, 1865(9): 129936.
- [15] CHEN Q, XU S, LIU S, et al. Emerging nanomedicines of paclitaxel for cancer treatment [J]. J Control Release, 2022, 342: 280 - 294.
- [16] KAUR P, GARG T, RATH G, et al. Development, optimization and evaluation of surfactant - based pulmonary nanolipid carrier system of paclitaxel for the management of drug resistance lung cancer using Box - Behnken design [J]. Drug Deliv, 2016, 23(6): 1912 - 1925.
- [17] ZHOU J, SUN M, JIN S, et al. Combined using of paclitaxel and salinomycin active targeting nanostructured lipid carriers against non - small cell lung cancer and cancer stem cells [J]. Drug Deliv, 2019, 26(1): 281 - 289.
- [18] RAWAL S, PATEL B, PATEL MM. Fabrication, optimisation and *in vitro* evaluation of docetaxel and curcumin Co - loaded nanostructured lipid carriers for improved antitumor activity against non - small cell lung carcinoma [J]. J Microencapsul, 2020, 37(8): 543 - 556.
- [19] CADENA AM, FLYNN JL, FORTUNE SM. The Importance of First Impressions: Early Events in Mycobacterium tuberculosis Infection Influence Outcome [J]. mBio, 2016, 7(2): e00342 - 16.
- [20] CHAUDHARY KR, PURI V, SINGH A, et al. A review on recent advances in nanomedicines for the treatment of pulmonary tuberculosis [J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2022, 69: 103069.
- [21] VIEIRA AC, MAGALHÃES J, ROCHA S, et al. Targeted mac-