

脂质纳米给药系统研究进展

李楠

石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司

DOI:10.12238/bmtr.v5i5.6503

[摘要] 近年来,脂质纳米给药系统是一种应用广泛的纳米技术,可以改善药物的生物利用度,增强靶向性,实现缓控释,并在医学影像学领域具有潜力。本文综述了脂质纳米给药系统的分类、制备技术和修饰技术等方面的研究进展。脂质纳米给药系统根据结构和组成可以分脂质纳米给药系统根据结构和组成可以分为脂质体、脂质纳米颗粒、脂肪乳以及脂质胶束等类型。制备技术包括逆向蒸发法、薄膜水化法。修饰技术可以通过改变脂质组分、添加聚合物或其他生物大分子来实现,从而改变药物的性质和释放行为。脂质纳米给药系统的发展为药物输送和治疗提供了新的途径,但仍需进一步的研究和优化。

[关键词] 脂质; 纳米药物; 药物递送系统

中图分类号: R749.053 **文献标识码:** A

Advances in Lipid-based Nanodrug Delivery Systems

Nan Li

CSPC Zhongqi Pharmaceutical Technology (Shijiazhuang) Co., Ltd

[Abstract] Recent years, Lipid-based nanodrug delivery systems have been widely applied in drug delivery due to their ability to improve drug's bioavailability, enhance targeting ability, achieve sustained release, and show potential in medical imaging applications. This article reviewed the research progress of lipid-based nanodrug delivery systems from aspects of classification, preparation techniques, and modification techniques. Lipid-based nanodrug delivery systems can be classified into liposome, LNP, emulsion and Lipid micelle based on their structure and composition, and they can be prepared by various methods such as reverse evaporation, film extrusion, and thin-film hydration. Modification techniques can be used to change the lipid composition, add polymers or other biomacromolecules to modify the properties and release behavior of the drug. The development of lipid-based nanodrug delivery systems provides a new way for drug delivery and therapy, but further research and optimization are still needed.

[Key Words] lipid; nanodrug; drug delivery system

引言

新型冠状病毒-2019 (COVID-19) 疫情的全球性爆发与蔓延,推动了信使核糖核酸 (mRNA) 技术的跨越式发展,凭借其快速设计、快速开发,以及其展现出的灵活应对新型冠状病毒突变株的显著优势, mRNA 技术平台迅速成为全球科研机构追捧的“新宠”。与此同时,作为脂质纳米药物递送系统之一的脂质纳米颗粒 (LNP) 也越来越多的受到了人们的关注,再一次地被拉回了世界科技舞台的中心,使得人们对脂质纳米药物递送系统的研究热情提升到了一个新的高度,进而催生了一系列脂质纳米药物递送领域科研成果的诞生。

1 脂质纳米药物递送系统的种类

脂质纳米药物递送系统采用的脂质组分通常由天然提取或衍生制备的磷脂,胆固醇,甘油三酯等组成,其中相当一部分的

脂质已经美国FDA批准作为药用辅料使用,并在非临床研究及临床应用积累了大量功能和安全性数据^[1]。脂质纳米药物递送系统主要包括脂质体 (Liposome)、脂质纳米颗粒 (LNP)、脂肪乳 (Emulsion) 以及脂质胶束 (Lipid micelle) 等,其中不乏一些已上市药品中的明星产品,如 Doxil (盐酸阿霉素脂质体)、Onivyde (伊立替康脂质体注射液)、Vyxeos (阿糖胞苷/柔红霉素脂质体)、Spikevax (新型冠状病毒 mRNA 疫苗)、Cleviprex (氯维地平乳状注射液) 和 Cinvanti (阿瑞匹坦注射液) 等。

1.1 脂质体

脂质体一般指由脂质分子及其他两性组分分散于水中所形成的封闭的类生物膜囊泡结构。19世纪60年代,英国 Bangham 等首次提出了脂质体这一概念,它可以将脂溶性药物包封于磷脂双分子层结构中,并通过自身内部空腔结构来运载亲水性的

药物,从而实现药物传递的多样化同步运送^[2]。第一款脂质体注射剂是由美国NeXstar公司开发的两性霉素B脂质体Ambisome,该产品能够有效降低两性霉素B因其的急性肾毒性。历经半个多世纪的发展,人们对脂质体的研究热度依旧不减,并已延伸至医药,诊断,化妆品等多个领域。目前,脂质体在药物运输,医学成像以及肿瘤的热疗放疗等方面的广泛应用,已得到业内人士的认可^[3],该项技术的日趋成熟将对人类未来的生活产生极为深远的影响。

1.2 脂质纳米颗粒

脂质纳米颗粒(LNP)是一种具有均匀脂质内核的脂质囊泡,一般由阳离子或可离子化脂质及辅助磷脂组成,其中辅助磷脂主要包括二硬脂酰基磷脂酰胆碱(DSPC)、二油酰磷脂酰乙醇胺(DOPE)、1-棕榈酰-2-油酰基-磷脂酰乙醇胺(POPE)、胆固醇和聚乙二醇修饰磷脂等^[4]。Pieter Cullis博士被誉为“脂质纳米技术之父”,早在40多年前他便开始了脂质纳米颗粒递送mRNA药物的研究。2018年10月,全球首款基于LNP技术的siRNA药物Patisiran获得美国FDA批准上市,用于治疗遗传性甲状腺素介导的淀粉样变性的多发性神经病。作为现阶段mRNA药物开发应用最为成熟的递送系统之一,采用LNP技术平台构建的mRNA脂质纳米药物递送系统具有包封率高,细胞转染效率高,组织穿透性强,细胞毒性和免疫原性低等诸多优势。LNP组分中磷脂的选择,可以为设计和优化LNP的各项功能属性提供重要的解决途径,以改善mRNA的递送,获取更好的治疗效果。

1.3 脂肪乳

脂肪乳是一种水包油型乳剂,主要由植物油、脂肪乳是一种水包油型乳剂,主要由植物油、乳化剂、等渗剂和注射用水等组成。与脂质体不同,脂肪乳通过单分子磷脂层结构包裹住疏水性油脂内核,并均匀分散在水相溶液体系中,粒径从几十纳米至几百纳米不等。通常,不载药的脂肪乳临床上被作为肠外营养液使用,而载药脂肪乳则被作为药物递送系统发挥作用。

2 脂质纳米药物递送系统的制备技术

脂质纳米药物递送系统的结构、尺寸、电位、表面性质、包封率以及热力学性质等,可能显著影响其稳定性、药物释放以及生物膜之间的相互作用,进而影响药物的安全性和有效性。通常,产品的质量属性受脂质组成及制备工艺的影响。产品处方固定的情况下,通过对制备工艺的筛选与优化,可以得到理想粒度分布、包封率以及出色的批间稳定性的产品。脂质纳米药物递送系统制备方法汇总,如下表1。

3 脂质纳米药物递送系统靶向修饰研究进展

3.1 组分修饰

磷脂是构建脂质纳米药物递送系统最为关键的组分之一,由磷酸相连的取代基团(含氮碱或醇类)构成的亲水头和由脂肪酸链构成的疏水尾组成。头部基团和烃链尾部的结构,决定着磷脂的空间结构和理化性质。已有多篇研究表明磷脂烃链尾部的不饱和度影响其相转变温度,磷脂的不饱和度越高,其相转变温度就越低,使得磷脂由层状结构转换为更有利于融合的反向六

角相结构;而其饱和度越低,其相转变温度也就越高,比如DSPC有两条饱和烃链的尾部,能够在室温下形成圆柱形的空间结构,进而增强了其稳定性并延长体内循环时间。Khalid A. Hajj等人的研究成果表明,具有分支尾部烃链的磷脂,能够有效增强核酸递送的效率^[5]。而磷脂的头部基团则影响着磷脂的PKa,荷电及两性性等,进而影响脂质纳米药物递送系统的理化特性。

表1 脂质纳米药物递送系统制备方法汇总

制备方法	适用类型	优点	缺点
超声法	脂质体、脂质纳米颗粒、脂肪乳、脂质胶束	低成本、操作简单	包封率低、金属杂质引入风险、粒度分布差
膜挤出法	脂质体、脂质纳米颗粒	低能耗、操作简单、易重现、条件温和、粒度分布均一	堵膜风险
高压均质法	脂质体、脂质纳米颗粒、脂肪乳	低成本、易放大	局部高温、高压、高剪切力,生物活性物质易被破坏
冷冻干燥法	脂质体、脂肪乳	提高产品稳定性	复溶后粒度分布差
溶剂注入法	脂质体、脂质纳米颗粒、脂质胶束	低成本、操作简单、易于规模化生产	粒度分布差
逆相蒸发法	脂质体、脂质胶束	包封率高、膜结构稳定	有机溶剂残留
薄膜水化法	脂质体、脂质胶束	包封率高、稳定性好	有机溶剂残留
微乳法	脂肪乳、脂质纳米颗粒	操作简单、条件温和	粒度分布差
透析法	脂质胶束	操作简单、条件温和	工艺耗时,难产业化
微流控法	脂质体、脂肪乳、脂质纳米颗粒、脂质胶束	快速高效、精准可控、自动化程度高	设备昂贵

3.2 表面修饰

脂质纳米药物递送系统的表面修饰,能够延长药物在体内的循环时间,增强其在特定位点的靶向积聚,并促进细胞的摄入;此外,能够改善纳米粒子物理稳定性,有效地避免聚集。

传统的表面修饰技术,主要指PEG化修饰(PEGylation),即将PEG通过共价或非共价的结合形式修饰在脂质纳米药物递送系统的表面,以改善药物的药代动力学、药效学和免疫学特性,从而增强其治疗效果的一种药物技术。脂质纳米药物递送系统经PEG修饰后,PEG链通过在其表面形成一层亲水性保护膜,使得粒子表面的亲水性增加,进而降低与单核吞噬细胞的亲和力,逃

避网状内皮系统 (RES) 的识别, 减少脂质纳米药物递送系统的捕获, 并阻止与其他分子, 如各种血清成分的相互作用, 以有效地提高药物的生物利用度, 减少对正常组织的毒副作用。该项技术最为典型的应用案例是由美国Sequus公司开发的“Doxil”, 该产品也是美国FDA批准的首个脂质体药物。

PEG修饰技术的诸多优点, 极大地推动了纳米靶向药物的发展及产业化进程, 但伴随着相关研究的不断深入, 伴随该项技术应用的不利因素也逐步显现。研究发现, PEG链的空间位阻会影响靶细胞对脂质纳米药物递送系统的摄入, 在同一动物体内反复注射PEG化药物可引起“血液清除加速”现象。上述由PEG修饰技术引发的现象通常也被称之为“PEG困境”^[6]。为此, “PEG困境”也给PEG修饰技术的发展与推广带来了严峻的挑战。

4 结语

近年来, 脂质纳米药物递送系统开发和应用取得了显著的进展, 与传统药物相比, 该类制剂在药物的靶向递送、生物利用度的提高以及缓控释方面展现出明显的技术性优势, 同时也为医生和患者提供了更多、更好的选择。本综述在梳理脂质纳米药物递送系统分类和应用进展的同时, 也总结了脂质纳米药物递送系统的制备和修饰技术。随着科研工作者对纳米药物应用领域的进一步深入探索, 我们相信基于脂质纳米药物递送系统的药物开发, 也必将在肿瘤治疗以及精准个性化医疗领域发挥更大的潜能。

[参考文献]

[1]Lim S B,Banerjee A , Önyükse], Hayat. Improvement of drug safety by the use of lipid-based nanocarriers[J].Journal of Controlled Release,2012,163(1):34-45.

[2]Gao D, Tang S, Tong Q. Oleonic acid liposomes with polyethylene glycol modification:promising antitumor drug delivery[J].International journal of nanomedicine,2012,(7): 3517-3526.

[3]Peer D,Karp,J.M.,Hong, S.,Farokhzad,O.C.,Margalit, R., & Langer, R.Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy[J].Nature nanotechnology,2007,2(12):751-760.

[4]Kiaie,S.H.,Majidi Zolbanin,N.,Ahmadi,A.et al. Recent advances in mRNA-LNP therapeutics: immunological and pharmacological aspects.J Nanobiotechnol 20,276(2022).

[5]Hajj K A, Melamed J R, Chaudhary N, et al. A potent branched-tail lipid nanoparticle enables multiplexed mRNA delivery and gene editing in vivo[J].Nano letters,2020,20(7): 5167-5175.

[6]张迪,徐缓,胡美娜,等.脂质体面临的聚乙二醇“窘境”及其解决方法[J].药学报,2015,50(3):9.

作者简介:

李楠(1989—),男,汉族,河北省任丘市人,硕士研究生,中级工程师,研究方向: 纳米药物制剂研究。