

脂质体经皮给药的研究进展

许东航¹, 徐翔¹, 梁文权² (1. 浙江大学医学院附属第二医院药剂科, 浙江 杭州 310009; 2. 浙江大学药物制剂研究所, 浙江 杭州 310031)

中图分类号: R943.43

文献标识码: A

文章编号: 1007-7693(2005)06-0465-04

脂质体是由磷脂和其他两亲性物质分散于水中, 由一层或多层同心的脂质双分子膜包封而成的球状体。脂质体以其低毒性、相对易制备, 可避免药物的降解和可实现靶向性给药等优点, 而被广泛作为药物载体使用。脂质体作为经皮给药的载体, 应用于动物实验和临床观察, 结果显示具有显著的促渗透效果。它的特点主要有以下五点: ①使游离的药物经囊泡释放独立地渗透过皮肤。②提高囊泡中脂类物质的释放从而促进与皮肤脂类物质的相互作用。③包封难以透皮的药物及易受胃肠道破坏的生化高分子药物, 促进其透皮吸收, 产生全身治疗的作用。④对脂质体不同的包载效率能够控制药物的渗入量。⑤可以用完整的脂质体包封药物

透过皮肤的角质层。近年来, 许多新的技术和方法应用于脂质体, 提高药物的经皮给药量, 以达到治疗的效果。笔者综述最近脂质体用于经皮给药的研究进展, 主要是脂质体经皮给药的促渗机制、影响因素以及与其他促渗方法的联合应用, 并指出了存在的问题和可能的发展趋势。

1 脂质体促渗透作用机制的概述

脂质体作为药物载体促渗透作用的机制通过近年来的研究成果, 主要有以下几点: ①水合作用: 脂质体可使角质层湿化, 水合作用加强使角质层细胞间的结构改变, 脂质双层中疏水性尾部排列紊乱, 脂溶药物可通过扩散和毛细吸力作用, 进入细胞间隙。②穿透机制: 完整的脂质体不仅能通过

作者简介: 许东航, 博士, 副主任药师, E-mail: east_sam@sohu.com

角质层,而且能穿透到皮肤深层,甚至到达血管。③融合机制:脂质体的磷脂与角质层的脂质融合。使角质层脂质组成和结构改变,形成一种扁平的颗粒状结构,通过脂质颗粒的间隙,脂质体封装的药物便可进入皮肤。

2 脂质体影响因素的研究

2.1 脂质体的类型

脂质体作为药物载体促渗透作用的机制与脂质体的形态结构有关。Ferreira 等^[1]研究巴龙霉素的脂质体类型对经皮渗透速率的影响。他们制备了两种类型的脂质体:多室脂质体(MLV),大单室脂质体(LUV),考察相同脂质体表面电荷的不同类型脂质体对巴龙霉素经皮渗透速率的影响。结果发现 LUV 比 MLV 的渗透速率和渗透总量均高,这可能由于 LUV 的封装率比 MLV 高。

2.2 脂质体表面电荷

Liu 等^[2]以阿昔洛韦棕榈酸盐为模型药物,分别制备了不同表面电荷的脂质体处方,进行体外裸鼠的经皮给药研究。结果发现脂质体表面电荷对阿昔洛韦棕榈酸盐的经皮渗透量和渗透速率并没有显著性差异,但阳离子脂质体皮肤保留时间延长,而电中性、阴离子皮肤保留时间短,两者有显著性差别,这可能与皮肤本身带负电有关。但由于阳离子脂质体不稳定性以及对皮肤的刺激,并不赞同用阳离子脂质体作为经皮给药的促渗剂。

2.3 脂质体组成

脂质体的组成影响经皮给药速率和渗透总量。阿昔洛韦棕榈酸盐的脂质体经皮给药研究中发现^[2],卵磷脂制备的阿昔洛韦棕榈酸盐脂质体比二油酰卵磷脂渗透性和渗透总量均有所提高,而皮肤脂质组成的脂质体渗透性最好。这说明脂质体的相变温度并不是渗透速率的决定因素。因为皮肤脂质组成[含神经酰胺 40%,胆固醇 25%,脂肪酸(主要是棕榈酸)25%,胆甾醇 10%]的脂质体相变温度为 87.9℃,远远高于卵磷脂和二油酰卵磷脂脂质体(分别为 -7℃ 和 -41℃),因此与皮肤脂质的可混合性可能是脂质体的渗透性的决定因素。

研究中作者还发现,胆固醇虽然可以降低相转变温度低的脂质体膜的流动性,增加相转变温度高的脂质体膜的流动性,但胆固醇存在与否,对脂质体经皮速率和皮肤保留时间并没多大影响。作者解释可能是因为亲脂性和封装率对渗透速率和保留时间的影响比胆固醇大所造成的。

Ferreira 等^[1]研究巴龙霉素经皮给药研究却得到相反的结果:磷酸卵磷脂:胆固醇(1:1)和磷酸卵磷脂制备的 LUV 脂质体封装率分别为(41.9±6.2)%和(27.2±2.4)%,但两者的渗透速率无显著性差别。

2.4 Zeta 电位和 PH 值

Zeta 电位主要是影响脂质体的稳定性,有文献报道,Zeta 电位 >60mV 预示脂质体非常稳定,40~60mV 稳定,30~40mV 中等稳定,而 10~30mV 则脂质体开始就不稳定。

pH 值影响相变温度,由于相变温度同脂质体的经皮渗透性有关,因此不同的 pH 也必然影响脂质体经皮渗透速率。

3 新型脂质体的研究

3.1 前体脂质体(proliposomes)

Hwang 等^[3]用山梨醇和卵磷脂制备了尼古丁前体脂质体。山梨醇的多孔结构在前体脂质体中仍然保存,尼古丁则沉积在山梨醇颗粒的多孔矩阵上,导致前体脂质体的流动性能与原来普通的山梨醇相比。显微观察显示脂质前体在遇到水后能在几分钟内转变成脂质体,在体实验发现尼古丁前体脂质体可与汗液结合形成脂质体。体外的释放与市售 Ex-odus® 尼古丁贴片相似。尼古丁浓度并不影响形成脂质体的粒径以及尼古丁在 PH 为 7.4 的磷酸缓冲液中的释放。虽然尼古丁前体脂质体体外释放速率只有尼古丁粉末一半,但尼古丁前体脂质体释放更恒定,几乎以 0 级速度释放,4h 后尼古丁前体脂质体的释放速率基本与尼古丁粉末相同。前体脂质体可以使经皮给药以更稳定的速率释放,这可应用于需稳态血浓的药物,如尼古丁、芬太尼等,但要成为一个有前景的制剂,还需进一步研究。

3.2 传递体(transfersomes)

郭建新等^[4-5]结合应用薄膜分散法和探针式超声法制备了有胆酸钠和磷脂组成的传递体,并以小鼠为模型,分别采用离体和在体方法探讨了传递体与普通纳米脂质体的环孢素经皮渗透机制。结果发现普通纳米脂质体在体皮肤渗透实验中难以携带环孢素穿透皮肤进入血液,但药物在皮肤中有蓄积,而传递体 8h 的血药浓度达 1.401 μg·mL⁻¹。作者认为是由于普通纳米脂质体与角质层类脂通过吸附和融合作用促进药物滞留在皮肤中,而传递体具有变形性,在皮肤水合力的作用下能变形而促进药物快速穿透皮肤。作者还探讨了胆酸钠的含量对传递体渗透速率的影响,随着胆酸钠的含量增加,脂质体的刚性越来越小,脂质体更易破碎重构,粒径也越小。在胆酸钠加到一定程度后,渗透速率达到最大。

Ebtessam 等^[6]以雌二醇为模型药物,探讨了传递体经皮给药研究。实验以饱和雌二醇水溶液为对照,结果雌二醇饱和水溶液的被动扩散为 20.3 ng·h⁻¹·cm⁻²,而传递体的稳态扩散速率为 158.0 ng·h⁻¹·cm⁻²,比对照的渗透速率提高了 7 倍,这可能是由于传递体具有很强的变形能力,能使脂质体穿透皮肤。

3.3 醇质体(ethosomes)和非离子表面活性剂囊泡(niosomes)

Lodzki 等^[7]将醇质体作为大麻二酚的经皮给药载体,CDI 裸鼠在体给药,发现皮肤及皮下肌肉内药物累积明显增加。同时用角叉菜胶诱导 ICR 小鼠爪水肿,以生理盐水作对照,评价大麻二酚醇质体经皮给药疗效。用大麻二酚醇质体经皮给药(包括水肿前 1h 和炎症全过程)的水肿比未用药组明显降低。

Alsarra 等^[8]以前体非离子表面活性剂囊泡(proniosomes)囊泡为载体制备了酮咯酸经皮给药制剂。分别以 Span60 和 Tween20 制备了非离子表面活性剂囊泡,其离体家兔皮肤稳态渗透速率分别是对照组的 7 倍和 4 倍,显示了非

离子表面活性剂囊泡作为新型脂质载体体良好的促渗效果。

4 脂质体与其他促渗手段联合应用

脂质体虽然作为药物载体能促进药物渗透入皮肤,但透过皮肤的药物含量并没有完全到达治疗量,因此加入其他促渗手段(包括化学促渗剂、离子导入、电穿孔等)与脂质体联合使用能增大脂质体透过皮肤角质层到达真皮层的含量。

4.1 化学促渗剂

化学促渗剂与脂质体的联合使用是最常用的促渗方法。在药物做成脂质体后利用化学的方法改善药物的亲脂性和改善皮肤的渗透性能可以提高脂质体透过皮肤的量。Riitta 等^[9]研究了乙醇、丙二醇与脂质体联合应用促进左旋多巴的透皮给药。对照组、40% 乙醇组、40% 乙醇组 + 10% 丙二醇组、40% 乙醇组 + 1% 卵磷脂组、40% 乙醇组 + 10% 丙二醇组 + 1% 卵磷脂组的渗透速率分别为 0.024, 0.022, 0.53, 8.76, 13.28 $\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$, 有卵磷脂的渗透速率大幅提高,说明卵磷脂与乙醇、丙二醇有很好的协同作用。

4.2 脂质体与离子导入技术的联合应用

离子导入是应用较早的一种经皮促渗法。对于很多水溶性的药物,离子导入仍具有其他不可替代的优势。而离子导入与脂质体的联合应用对经皮渗透的药物有更好的效果。Essa 等^[10]研究在 0.8mA $\cdot \text{cm}^{-2}$ 离子导入的作用下雌二醇脂质体通过大鼠皮肤的研究。结果发现离子导入技术应用使雌二醇从脂质体释放并渗透过皮肤的量比不加电场的脂质体明显要高。离子导入与脂质体技术联用使药物渗透速率提高。

4.3 脂质体与电穿孔的联合应用

电穿孔透皮给药作为一项新兴的技术,不仅可以促进一般小分子药物的透皮过程,更重要的是实现了一些生物大分子药物的透皮,并且保持了生物活性。Arindam 等^[11]用猪皮和荧光标记的胰岛素的电穿孔来测量胰岛素的透皮过程。他们采用猪皮作为一个皮肤模型,考察 1,2-甘油二豆蔻酸脂-3-磷脂酰丝氨酸(DMPS)制备的脂质体与电穿孔转运胰岛素的协同作用。结果显示 DMPS 和电穿孔联合应用的渗透速率比电穿孔时的胰岛素渗透速率增加 20 多倍。同时还发现,当在磷脂存在下几乎所有的胰岛素都进入接收池中。在缺少磷脂的情况下只有一半的胰岛素进入接收池中,另一半则留在皮肤中。另外研究还显示当透皮的相对分子质量达到 10×10^3 时,阴离子脂质体能有效的促进电穿孔转运。说明在电穿孔作用下影响透皮转运的是脂质体的电荷而不是磷脂的类型。而饱和的磷脂脂肪酸链比不饱和的磷脂脂肪酸链能转运更多的大分子物质。

4.4 新型脂质体与物理促渗手段联合应用

Ebteham 等^[6]以雌二醇为模型药物,探讨了传递体与离子导入在经皮给药的协同作用。结果表明,雌二醇饱和水溶液的被动扩散和离子导入渗透速率(电流强度为 0.8mA $\cdot \text{cm}^{-2}$)分别为 20.3 和 45.5ng $\cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$,而传递体的稳态被动扩散和离子导入渗透速率分别为 158.0 和 1014 ng $\cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ 。这可能是由于离子导入使皮肤脂质结构紊

乱,促进更多的超变形脂质体皮肤转运。

Essa 等^[10]以雌二醇为模型药物,探讨了电穿孔、离子导入联合应用促进药物的经皮转运。先采用电穿孔(5 个脉冲,100V,100ms,间隔 1min),然后离子导入(电流强度为 0.8 mA $\cdot \text{cm}^{-2}$,2h),其渗透速率比被动扩散和离子导入分别增渗 17 和 2.3 倍,但药物在皮肤的沉积大幅减少,甚至比被动扩散少。这可能是由于电穿孔应用后,在皮肤局部区域形成卵磷脂单体,抑制了药物的增渗,造成在皮肤内的沉积仅为对照的 0.46 倍。

5 脂质体经皮给药的展望

大量的研究表明,脂质体可以促进药物透过皮肤,是经皮给药的药物制剂的一种良好的促渗剂。它可以提高药物的局部作用,增加生物利用度,降低不良反应。可是由于脂质体的稳定性差,在其机制研究中可知其本身并不能透过皮肤,一般不能完全达到全身治疗的作用。因此在今后的研究中主要需要提高其稳定性,并增加它的促渗作用。新型脂质体的应用,如传递体、醇质体、非离子表面活性剂囊泡和前体脂质体等新型脂质体应用,以及新技术的参与,如与化学促渗剂、离子导入、电穿孔等,必将加快脂质体经皮给药的开发并进入临床。

参考文献

- [1] Ferreira LS, Ramaldes GA, Nunan EA, *et al.* *In vitro* skin permeation and retention of paromomycin from liposomes for topical treatment of the cutaneous leishmaniasis [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2004, 30(3): 289.
- [2] Liu H, Pan WS, Tang R, *et al.* Topical delivery of different acyclovir palmitate liposome formulations through rat skin *in vitro* [J]. *Pharmazie*, 2004, 59(3): 203.
- [3] Hwang BY, Jung BH. *In vitro* skin permeation of nicotine from liposomes [J]. *J Controlled Release*, 1997, 49: 177-184.
- [4] 郭建新, 平其能, 吴涛. 环孢素脂质微粒经小鼠皮肤给药的渗透机理研究 [J]. *药学报*, 2000, 35(10): 782-785.
- [5] 郭建新, 平其能, 孙国庆, 等. 柔性纳米脂质体作为环孢素经皮渗透载体的体外研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2000, 35(9): 595-597.
- [6] Ebteham A, Michael C. Ionophoretic estradiol skin delivery and tritium exchange in ultradeformable liposomes [J]. *Int J Pharm*, 2002, 240: 55.
- [7] Lodzki M, Godin B, Rakou L, *et al.* Cannabidiol-transdermal delivery and anti-inflammatory effect in a murine model [J]. *J Controlled Release*, 2003, 93(3): 377.
- [8] Alsarra IA, Bosela AA, Ahmed SM, *et al.* Proniosomes as a drug carrier for transdermal delivery of ketorolac [J]. *J Pharm Biopharm*, 2005, 59(3): 1.
- [9] Riitta V, Jouni H. Transdermal delivery of levosimendan [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2000, 11: 343-350.
- [10] Essa EA, Bonner MC, Barry BW. Electrically assisted skin delivery of liposomal estradiol; phospholipid as damage retardant [J]. *J Controlled Release*, 2004, 95(3): 535.

[11] Arindam S, Megan E. Transdermal insulin delivery using lipid enhanced electroporation [J]. Biochim Biophys Acta, 2002, 1564: 5.

收稿日期:2004-02-16