

# 多囊脂质体在递药系统中的应用研究进展

曾慧琳<sup>1,2\*</sup>, 符旭东<sup>1#</sup>(1.广州军区武汉总医院药剂科, 武汉 430070; 2.湖北中医药大学药学院2012级研究生班, 武汉 430065)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)37-3526-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.37.24

**摘要** 目的:为多囊脂质体在递药系统中的应用提供参考。方法:以“多囊脂质体”“multivesicular liposomes”等为关键词,在中国知网、PubMed等数据库中查阅1983—2013年的相关文献,对多囊脂质体作为药物载体在递药系统的研究情况进行归纳与总结。结果与结论:共查询到文献609篇,其中有效文献20篇。经分析表明,多囊脂质体为非同心腔室构成的新型脂质体,包封率高,可多途径给药,且具有良好的缓释作用,目前已在抗肿瘤药物、镇痛药物、抗菌药物、抗病毒药物和蛋白质多肽药物上广泛运用。但如今多囊脂质体在稳定性、贮存和运输等方面仍存在一些问題,相信随着对多囊脂质体研究的深入,其必将在递药系统中得到更广泛的运用。

**关键词** 多囊脂质体;递药系统;结构特点;制备工艺;应用

脂质体(Liposomes)主要是由胆固醇和磷脂等组成的类似于生物膜双分子层结构封闭的微小囊泡,是一种新型的药物载体<sup>[1]</sup>。按照脂质体的结构可将其分为3类:单室脂质体(ULV)、多室脂质体(MLV)和多囊脂质体(MVL),其中前两者为同心脂质体,而MVL则属于非同心脂质体<sup>[2]</sup>。MVL是英国学者Kim S在1983年研制出的由非同心的类脂双分子囊泡紧密堆积而成的聚集体,是一种传递药物的新型脂质体<sup>[3]</sup>。这种脂质体装载药物后,注射进入体内形成药物储库,产生良好的缓释作用,这样不仅可减少患者的用药次数,还能提高治疗的依从性,已成为众多学者研究的热点。本文以“多囊脂质体”“multivesicular liposomes”等为关键词,在中国知网、PubMed等数据库中查阅1983—2013年的相关文献,结果共查询到文献609篇,其中有效文献20篇,现对MVL作为药物载体在递药系统中的应用研究进行归纳与总结。

## 1 MVL的结构特点

MVL的内部是由许多个多面体含水腔室以非同心圆的形式构成的,各水性腔室之间又以类脂双分子层磷脂膜相隔。中性脂质虽然没有成膜能力,但是填充于相邻水性腔室交汇处的空间,稳定连接,剩下的一部分中性脂质则作为小油滴分散于第一水相中。MVL的内部结构类似于“泡沫状的矩阵”,一般MVL的粒径在1~100 μm之间,而MLV的结构包含多个同心的腔室,类似于“洋葱”,其粒径在0.2~5 μm之间<sup>[4]</sup>。MVL与ULV、MLV的粒径及结构的区别见图1。

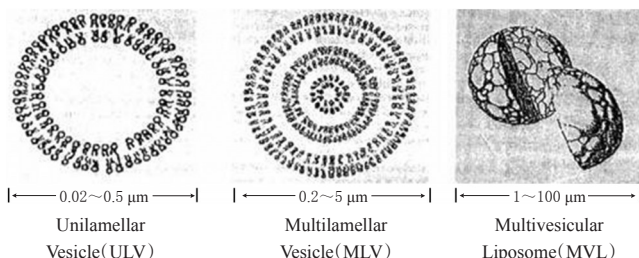


图1 MVL与ULV、MLV的粒径及结构的区别

\* 硕士研究生。研究方向:药物新剂型新技术。E-mail: baobao740240709@163.com

# 通信作者:主任药师,硕士研究生导师。研究方向:药物新剂型新技术。电话:027-68878610。E-mail: fuxudong2013@163.com

由于MVL“泡沫状”这一特殊结构特点,使其相对于普通脂质体具有以下优势:(1)良好的长效缓释作用。MVL注射进入人体后,随着其中某一囊泡的破裂,活性物质从破裂囊泡释放而出,然而完整的囊泡仍可保持原状。由于各个囊泡破裂的时间不同,可延长药物的释放时间,达到缓释效果,缓释时间能持续数天甚至数周<sup>[5]</sup>。(2)包封率高、药物渗漏率低。MVL内部含有大量水相包封水溶性药物,相比普通脂质体稳定性高、包封体积大、渗漏率低且包封率高,特别适用于包封水溶性小分子和蛋白质、多肽类药物<sup>[6]</sup>。(3)多种途径给药。相对于传统脂质体的血管内给药,MVL可通过多种途径给药,如皮下注射、鞘内注射、肌肉注射、硬膜外注射、腹腔注射、晶状体内注射、关节腔内注射、眼内注射等,可长时间停留于注射部位并形成药物储库<sup>[5]</sup>。

## 2 MVL的制备

### 2.1 MVL的制备工艺流程

目前,制备MVL主要采用复乳法,也可称为DepoFoam-TM法<sup>[2]</sup>。通常需要经过以下5个步骤<sup>[6-7]</sup>:(1)先将脂质成分溶解于易挥发的有机溶剂(通常为氯仿或氯仿与乙醚的混合液)形成油相,再以合适的油水体积比将含药的水溶液(第一水相)与脂质的有机相混合,在室温下超声或机械剪切一定时间制备出均匀的油包水(W/O)型初乳。所用脂质为中性脂质(常用三酰甘油)、磷脂和胆固醇等。中性脂质是MVL的制备中重要的部分,否则只能得到普通脂质体。制备初乳的方法有:超声、高速分散、乳匀机、喷嘴雾化等。实验室中常采用涡旋混合器或高速分散器进行乳化。(2)形成的W/O型初乳中加入一定体积的第二水相缓冲液,并在一定条件下涡旋或机械剪切再次乳化形成水包油包水(W/O/W)型复乳。(3)将复乳转移至锥形瓶中,以一定的速率用惰性气体(如氮气)除去复乳中的有机溶剂(乙醚、氯仿、二氯甲烷等),可在表面通入氮气或将氮气导管伸入锥形瓶底部来除去有机溶剂。(4)用适用于储存和生理上可接受的盐溶液(如0.9%氯化钠溶液)置换第二水相,除去未包封的游离药物,浓缩。(5)药物含量调整、灌装。

### 2.2 影响MVL药剂学特性的处方工艺

Kim S研究出了MVL的基本处方,其中油相含有一种荷负电的磷脂(磷脂酰甘油、磷脂酰肌醇、磷脂酰丝氨酸、心肌磷脂)、一种中性脂质(三油酸甘油酯、三- $\alpha$ -氨基丁酸甘油酯、三

辛酸甘油酯)、一种兼性磷脂(磷脂酰胆碱,PC)和一种辅助膜材(主要为胆固醇);第一水相(内水相)常用0.15 mol/L的蔗糖溶液或盐溶液,第二水相(外水相)常用0.15 mol/L的缓冲盐溶液或5%葡萄糖溶液<sup>[3]</sup>。之后有学者<sup>[8]</sup>研究出将L-赖氨酸(L-lys)加入第二水相,影响了第二水相的pH,增加了油水界面磷脂的净负电荷,提高了MVL的静电稳定性。MVL处方中包封的介质及脂质的种类不同,都会使药物的释放速度不同,其中中性脂质甘油三酯不同的碳链长短可调节药物的释放速度<sup>[8]</sup>。除此之外,制备MVL时搅拌的时间、温度、速度、外水相体积、氮气流速、分离游离药物的方法等对其粒径、包封率、包封容积和稳定性也会产生一定影响。

### 3 MVL的应用

#### 3.1 作为抗肿瘤药物的载体

大多数抗肿瘤药物基本上都具有较强的毒副作用,且某些药物的疗效存在时间依赖性,将这些药物以MVL作为载体,可在一定程度上提高靶向性,明显减少药物的毒副作用,延长药物的作用时间,达到缓释的效果。阿糖胞苷(Cytarabine)为嘧啶类抗代谢药物,通过鞘内注射可用于防治脑膜白血病,剂量为每次25~75 mg,且隔日1次,在脑脊液中的半衰期为2~11 h<sup>[9]</sup>。2007年4月20日,Enzon公司研发的DepoCyt<sup>®</sup>获得美国FDA批准上市。DepoCyt<sup>®</sup>为阿糖胞苷MVL注射剂,在临床上可用于治疗淋巴瘤脑膜炎<sup>[10-11]</sup>。阿糖胞苷制成MVL缓释制剂后,可延缓药物的释放时间,并且可防止未释放的药物被体内酶代谢失活,减少了注射的次数(经鞘内2周注射1次,每次50 mg),降低了医疗费用及连续注射带来的危险,使阿糖胞苷缓慢释放并于脑脊液中保持较高的浓度,延缓疾病的发展<sup>[12-13]</sup>。

#### 3.2 作为镇痛药物的载体

在各种急、慢性疼痛和临床麻醉的治疗中,镇痛局麻类药物在临床应用中不可或缺。现有的镇痛局麻药物的镇痛时间都较短,需多次给药,但这会增加患者注射部位的疼痛和医护人员的工作量,且易产生并发症,因此开发长效的镇痛局麻药成为近年来研究的热点。目前,美国SkypePharma公司研制出了硫酸吗啡MVL注射剂(DepoDur<sup>®</sup>),并于2005年由FDA批准上市,主要用于治疗深度腹部、剖宫产、子宫切除术、全膝关节置换术等外科手术的术后镇痛。硫酸吗啡MVL(DepoDur<sup>™</sup>)的镇痛时间可持续48 h,有效地延长了药物的作用时间,无需单剂量多次注射给药,不仅提高了患者的依从性和安全性,而且有利于患者的术后恢复<sup>[14]</sup>。Pacira公司生产的新药Exparel于2011年11月获得FDA批准上市。Exparel是布比卡因的长效缓释制剂,为1.3%的MVL混悬液,在手术部位直接注射用于治疗术后镇痛。相比0.5%布比卡因的常规注射剂的镇痛时间7 h而言,Exparel单剂量直接注射即可达到72 h的镇痛时间,这成为术后疼痛管理的一个重大进步<sup>[15-16]</sup>。

#### 3.3 作为抗菌药物的载体

抗菌药物一般对全身性感染的治疗有效,但对于手术和细菌性局部软组织感染,采用传统方式给药一般在受感染的组织部位难以长时间地维持血药浓度,这对于治疗局部感染是不利的。而将抗菌药物装载于MVL中,使抗菌药物在受感染的局部形成药物储库缓慢释放药物,这不仅能维持受感染部位的血药浓度,还可降低毒副作用。有学者研究表明,将硫酸阿米卡星制成MVL制剂皮下注射于大鼠,可治疗大鼠软组织局部感染,使受感染的局部组织血药浓度增加,而全身分布

的血药浓度减少,缓释时间达7~10 d<sup>[17]</sup>。目前,已有公司研制出阿米卡星MVL混悬液(DepoAmikacin<sup>™</sup>),并于2005年进入I期临床研究阶段。盐酸万古霉素常用于革兰阳性菌所致感染,是临床上治疗难治性慢性骨髓炎的首选药。杨杜明等<sup>[18]</sup>将盐酸万古霉素制备成阳离子MVL,相对于普通脂质体包封率高出24.93%,不但可降低其耳毒性和肾毒性、提高局部抗菌作用,而且具有明显的缓释作用。

#### 3.4 作为抗病毒药物的载体

由于经静脉注射或口服抗病毒药物后一般都难以透过血脑屏障,而经鞘内给予抗病毒药物又易从脑脊液中被清除,因此治疗中枢神经系统病毒感染较困难。目前,已有学者经实验研究证明,将扎西他滨制成MVL制剂可抑制人免疫缺陷病毒的复制过程;且相对于未包封的普通制剂,包封的MVL制剂50 μg即可维持抗病毒浓度(0.1 μg/ml)68 h,在脑脊液中的半衰期相对于游离药物的1.1 h也延长至23 h<sup>[19]</sup>。单纯疱疹病毒会引起黏膜、眼、皮肤和其他部位的各种感染,阿昔洛韦属于合成的嘌呤核苷类似物,常用于治疗这些感染,但存在口服生物利用度差、静脉注射存在血栓性静脉炎、局部用药吸收少等局限性。Jain SK等<sup>[19]</sup>将阿昔洛韦包封于MVL,开发了药物储库系统,不仅载药量高而且能在局部长效缓释,克服了口服治疗的首关效应及静脉注射的副作用。

#### 3.5 作为蛋白质多肽类药物的载体

经皮下注射、静脉注射及其他非胃肠道途径给药的蛋白质多肽类大分子药物,易在体内快速降解,生物利用度低,半衰期短,常需多次注射来维持其有效血药浓度。利用MVL的优点将蛋白质多肽类药物进行包封,可保持其原有的结构和生物活性,提高其包封率和稳定性,同时达到缓释的效果。有学者研究了一种名为LXT-101的新型促性腺激素分泌激素(GnRH)类似物拮抗药的多肽类药物,能使血中雄激素水平迅速降低,而且不会出现最初的雄激素反跳现象;但作为多肽类药物,其不能口服给药,半衰期较短(仅为4 h),需频繁多次给药才能维持药效,于是将其设计为抗前列腺癌的LXT-101MVL注射剂<sup>[20]</sup>。经实验表明,与普通制剂相比,经皮下注射LXT-101MVL的生物利用度提高了近2倍,平均滞留时间延长了近18倍,且能在大鼠的体内维持5~6 d的药效。此外,国内外的学者还对白细胞介素、胰岛素、人表皮生长因子、胰岛素样生长因子、促红细胞生长素及生长激素释放肽等多肽蛋白类大分子药物的MVL剂型进行了研究和探索。

### 4 结语

综上所述,MVL以其特有的结构和特点,具备良好的储库及缓释作用,已成为国内外众多学者研究的重点。然而,MVL研发方面仍存在一些问题,如MVL粒径较大不宜静脉注射给药;在贮存过程中易出现聚集和泄漏,影响药物的稳定性;MVL多为混悬液,不利于保存和运输等。相信随着对MVL研究的不断深入,对其结构特征、处方优化和制备工艺进一步完善,将解决其目前存在的问题,MVL也将在临床应用方面具有更加广阔的空间。

### 参考文献

- [1] Strijkers GJ, Kluza E, Van Tilborg GA, et al. Paramagnetic and fluorescent liposomes for target-specific imaging and therapy of tumor angiogenesis[J]. *Angiogenesis*, 2010, 13(2):161.
- [2] Zuo J, Gong T, Sun X, et al. Multivesicular liposomes for

# 自乳化药物传递系统概述及研究进展

李伟男\*, 孙佳琳, 王 锐\*(黑龙江中医药大学药学院, 哈尔滨 150010)

中图分类号 R977.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)37-3528-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.37.25

**摘要** 目的:介绍自乳化药物传递系统的研究情况及最新进展。方法:以“自乳化”“药物传递系统”等的中、英文词汇为关键词,组合查询Elsevier数据库中1995—2013年相关文献并结合其他资料进行统计分析。结果与结论:共查询到文献37篇,其中有效文献30篇。通过对自乳化药物传递系统的定义及特点、结构及形成机制,处方组成、处方筛选及优化、制备方法、质量评价等方面的阐述,发现自乳化药物传递系统能增加难溶性药物的溶解分散能力和生物利用度;同时,固体自乳化药物传递系统已成为该领域的研究热点,如自乳化脂质混悬剂和自乳化复方制剂等。随着研究的不断深入,会有更多基于自乳化技术的新剂型出现。

**关键词** 自乳化;药物传递系统;难溶性药物

在制药行业中,有许多新开发药物都属于难溶性药物或亲脂性药物。为了提高药物的溶解度、溶出速率和生物利用度,可将其制成盐类、超细粉碎、络合物等,以改变其理化性质来促进药物在胃肠道的吸收。但是,以上各方法均有一定的局限性。因此,难溶性药物口服生物利用度低的问题给制剂

开发带来了很大困难。目前,药剂学上用来增加难溶性药物的体内生物利用度的方法和技术,包括自乳化药物传递系统(SEDDS)、前药、包载脂质体的微胶囊、纳米粒和P糖蛋白抑制剂等。在众多技术和方法中,SEDDS得到了广泛应用。自20世纪70年代初开始,国外学者已将自乳化技术应用于药物

- the sustained release of thymopentin: stability, pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. *Pharmazie*, 2012, 67(6):507.
- [3] Kim S, Turker MS, Chi EY, *et al.* Preparation of multivesicular liposomes[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1983, 728(3):339.
- [4] Kim S, Sankaram MB. *Multivesicular liposomes with controlled release of encapsulated biologically active substances*: US, 6132766[P]. 2000-10-17.
- [5] Mantripragada S. A lipid based depot (DepoFoam technology) for sustained release drug delivery[J]. *Prog Lipid Res*, 2002, 41(5):392.
- [6] 邓英杰. 脂质体技术[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007:260.
- [7] 陈庆华, 张强. 药物微囊化新技术及应用[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008:226.
- [8] 张森, 于叶玲, 唐星. 阿糖胞苷多囊脂质体的制备及体外释放度考察[J]. 沈阳药科大学学报, 2009, 26(1):1.
- [9] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 15版. 北京:人民卫生出版社, 2004:674.
- [10] Dominguez AR, Hidalgo DO, Garrido RV, *et al.* Liposomal cytarabine (DepoCyt®) for the treatment of neoplastic meningitis[J]. *Clin Transl Oncol*, 2005, 7(6):232.
- [11] 陶涛. 脂质体递药系统的临床研究进展[J]. 药学服务与研究, 2008, 8(2):84.
- [12] Angst MS, Drover DR. Pharmacology of drugs formulated with DepoFoam: a sustained release drug delivery system for parenteral administration using multivesicular liposome technology[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2006, 45(12):1153.
- [13] Chen C, Han D, Zhang Y, *et al.* The freeze-thawed and freeze-dried stability of cytarabine-encapsulated multivesicular liposomes[J]. *Int J Pharm*, 2010, 387(1/2):147.
- [14] Hartrick CT, Hartrick KA. Extended-release epidural morphine (DepoDur): review and safety analysis[J]. *Expert Rev Neurother*, 2008, 8(11):1641.
- [15] Gorfine SR, Onel E, Patou G, *et al.* Bupivacaine extended-release liposome injection for prolonged postsurgical analgesia in patients undergoing hemorrhoidectomy: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Dis Colon Rectum*, 2011, 54(12):1552.
- [16] 马培奇. 美国FDA批准布比卡因脂质体注射用悬浮液Exparel治疗术后疼痛[J]. 上海医药, 2012, 33(15):29.
- [17] Katre NV. Liposome-based depot injection technologies[J]. *Am J Drug Deliv*, 2004, 2(4):213.
- [18] 杨杜明, 徐永清, 李福兵, 等. 盐酸万古霉素阳离子多囊脂质体的制备及质量考察[J]. 中国修复重建外科杂志, 2013, 27(4):443.
- [19] Jain SK, Jain RK, Chourasia MK, *et al.* Design and development of multivesicular liposomal depot delivery system for controlled systemic delivery of acyclovir sodium[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2005, 6(1):35.
- [20] Wang T, Gao L, Quan D. Multivesicular liposome (MVL) sustained delivery of a novel synthetic cationic GnRH antagonist for prostate cancer treatment[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 63(7):904.
- (收稿日期:2013-11-15 修回日期:2013-12-24)
- \* 讲师, 博士。研究方向:药物新剂型。电话:0451-82689259。E-mail:tyler2046@163.com
- # 通信作者:副教授。研究方向:药物制剂新技术与新剂型。电话:0451-87266893。E-mail:wrdx@sina.com