

脂质纳米粒在口服给药系统中的应用*

戚建平 卢懿 吴伟**

(复旦大学药学院, 教育部智能化递药重点实验室, 上海 201203)

摘要 脂质纳米粒是由固体脂肪酸或其酯类制成的一类纳米制剂, 其生物相容性好、安全性好, 所以在药物递送领域受到广泛关注。难溶性药物、多肽及蛋白质药物由于溶解度、跨膜能力以及稳定性等问题, 导致口服生物利用度低, 而利用脂质纳米粒作为其载体, 口服给药后能显著改善药物的生物利用度, 这使得脂质纳米粒在口服给药系统中得到了广泛的应用与研究。本文从口服脂质纳米粒的处方、制备工艺、吸收机制以及应用四个方面对其进行了详细的综述。

关键词 脂质纳米粒, 口服, 吸收机制, 处方, 应用

学科分类号 R94

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00282

口服给药是临床上最方便的也是最受患者欢迎的一种给药方式, 但是由于口服吸收受到胃肠道环境以及药物自身性质的影响, 导致许多药物的生物利用度很低而不能充分发挥其治疗作用^[1]。根据生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system, BCS), BCS II 和 BCS IV 类药物的溶解度均很低^[2], BCS IV 类药物的跨膜能力也很弱, 极大地限制了其口服生物利用度。目前大约有 70% 的化合物由于存在溶解度或吸收方面的问题而缺乏很好的口服治疗效果^[3], 所以如何提高这些药物的口服生物利用度成了当前药剂学届亟待解决的关键问题之一。另一方面, 随着生物技术的发展, 多肽和蛋白质药物取得了突飞猛进的发展^[4-5], 但是多肽和蛋白质药物存在着胃肠道中稳定性差、跨膜能力弱等缺点^[6], 口服基本无法达到治疗目的^[6], 提高多肽和蛋白质药物的口服吸收也是热点问题之一。

纳米技术已被广泛应用于提高难溶难吸收药物的口服生物利用度领域中, 并取得了显著的成果, 如聚合物纳米粒^[7]、纳米混悬剂^[8-9]、脂质体^[10-11]、微乳^[12-13]、脂质纳米粒^[14]、胶束^[15-16]等。20 世纪 90 年代中期, Müller 团队率先研究并发展了固体脂质纳米粒(SLN)^[17]。脂质纳米粒主要由一些生物相容性的脂质组成, 如卵磷脂、脂肪酸或蜡质类等, 经不同方法制成粒径在 50~1000 nm 之间的固态粒子^[18]。固体脂质纳米粒将药物包封于脂质材料中, 具有显著的缓释效果。脂质纳米粒作为给药

系统最大的优点在于可以很方便地进行工业化大生产^[19]。由于脂质的熔点较低(70℃), 在高于其熔点的温度下将其熔融, 在表面活性剂溶液中乳化后进行高压均质减小粒径, 冷却后即得脂质纳米粒混悬液, 通过对混悬液的进一步处理可以获得临床给药剂型。脂质纳米粒可以通过多种机制促进药物的吸收, 如增加药物在胃肠道内的溶解性、改善胃肠道细胞膜的通透性、抑制 P-糖蛋白外排以及细胞内代谢, 而且可以促进淋巴转运等^[20]。脂质纳米粒可作为靶向载体^[21]、透皮制剂载体^[22]或口服药物载体^[23-24], 其中, 在口服领域的应用更加广泛也更受期待。本文将从口服脂质纳米粒的处方以及制备、脂质纳米粒的促吸收机制以及口服递药系统领域的应用方面对其进行综述。

1 脂质纳米粒的处方组成

固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLN)为第一代脂质纳米粒, 主要由一些固体脂质(如硬脂酸甘油酯、山嵛酸甘油酯、硬脂酸等)混合制成。然而, 固体脂质纳米粒的发展受到其自身缺点

* 国家自然科学基金青年基金(81001405), 上海市教委曙光计划(10SG05)和教育部新世纪优秀人才支持计划(NCET-11-0114)资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 021-51980084, E-mail: wuwei@shmu.edu.cn

收稿日期: 2013-06-20, 接受日期: 2013-09-10

的限制, 如载药量低(1%~10%), 尤其是对于水溶性药物载药量更低^[25]. 另外, 固体脂质纳米粒由于固体脂质的晶型转变, 在储存过程中易发生聚集、药物泄露等不稳定问题^[26]. 为了克服固体脂质纳米粒存在的一系列问题, 第二代脂质纳米粒 - 纳米结构脂质载体(nanostructured liquid carriers, NLC)应运而生^[27], 纳米结构脂质载体是采用液体脂质(如油酸、蓖麻油、中链脂肪酸甘油酯等)和固体脂质混合作为脂质材料而制成的纳米粒^[28], 由于液体脂质的参与, 可以显著提高药物的载药量, 并打乱了固体脂质原本的有序结构, 使脂质结构更加稳定, 不易发生晶型转变而结晶^[17], 所以近几年纳米结构脂质载体的研究受到了广泛关注. 为了进一步增加药物的载药量, 尤其是亲水性药物的载药量, 药物与脂质结合物(lipid-drug conjugate, LDC)形式的脂质纳米粒开始被研究, 药物分子通过化学键与脂质成分结合, 再通过制剂学手段制成脂质纳米粒, 从而改善药物的理化性质和口服吸收^[29]. LDC 对于亲水性药物的载药量可以达到约 30%~50%, 如二肽那嗪与棕榈酸或硬脂酸形成结合物再制成脂质纳米粒后, 载药量可达 33%^[30].

在脂质纳米粒处方中, 除了脂质成分外, 表面活性剂也是不可或缺的部分, 磷脂是大多数脂质纳米粒处方中均包含的成分^[31], 磷脂既可以作为脂质部分, 也可以降低表面张力稳定脂质纳米粒. 除了磷脂, 还需加入一些亲水性的表面活性剂来维持脂质纳米粒的物理稳定性, 如 Tween 类、Poloxamer 类以及聚氧乙 烯 蓖 麻 油 类 (Cremophor EL, Cremophor RH40 等)^[32-34]. 表面活性剂的种类和用量可能会影响脂质纳米粒的稳定性、药物包封率以及生物利用度. 脂质纳米粒在混悬状态下是符合 DLVO 理论的, 随着 Poloxamer188 浓度的增加, SLN 的临界聚集浓度随之升高^[35]. 但是有研究表明, Poloxamer188 的浓度增加会显著减小一些药物(如卡维地洛)的淋巴转运, 从而降低了其口服生物利用度^[36].

2 脂质纳米粒的制备

脂质纳米粒的制备工艺有多种, 如乳化 - 高压均质法^[18]、乳化 - 溶剂扩散法^[37]以及微乳法^[38]等, 而高压均质法是制备脂质纳米粒的首选方法, 首先将药物溶于熔融的脂质中, 将脂质药物混合溶液倒入含有表面活性剂的水溶液中, 高速搅拌乳化后再高压均质, 温度降到室温即得脂质纳米粒(图 1).

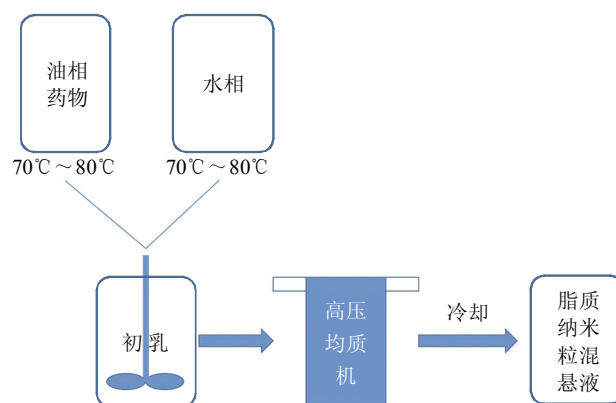


Fig. 1 Schematic diagram of the preparation method of lipid nanoparticles by high pressure homogenization

图 1 脂质纳米粒高压均质制备方法流程图

有文献报道, 高压均质参数为 5×10^7 Pa, 循环 3 次, 如果多循环 2 次, 脂质纳米粒的粒径可以降低到 220 nm 左右并具有较窄的粒径分布^[17, 39]. 但是对于口服给药来说, 30~40 nm 的粒径差异并不会显著影响体内行为, 因此, 对于口服脂质纳米粒, 5×10^7 Pa 循环 1 次被认为已经足够^[17]. 高压均质法不仅在实验室规模可以得到较好的脂质纳米粒, 而且也是大量生产中最受欢迎的制备方法. 由于高压均质已经被广泛地应用于制药、食品等行业, 如静脉脂肪乳的制备^[40]、均质牛奶的制备^[41]等, 在脂质纳米粒的制备中完全可以借鉴其经验.

乳化 - 溶剂扩散法是制备聚合物纳米粒的一种常用方法, 也有文献报道采用该法来制备脂质纳米粒, 但是该法会引入大量的有机溶剂, 并残留于最终产品中. 将脂质材料溶于水不溶性的有机溶剂(如环己烷等)中, 然后将其加入含表面活性剂的水溶液中乳化形成 o/w 乳剂, 也可通过高压均质减小其粒径, 然后通过减压蒸发除去有机溶剂. 粒子的平均粒径与脂质在有机相中的浓度以及形成乳剂的粒径有关, 通过调节制备条件, 可形成较小粒径的纳米粒(30~100 nm). 但是该法由于存在严重的有机溶剂残留, 其应用受到了极大的限制^[42].

微乳法是 Gasco 等 (Gasco M R. Method for producing solid lipid microspheres having a narrow size distribution. United states patent, 1993, USS 188837) 基于微乳的概念发展起来的, 一般选用低熔点的脂肪酸(如硬脂酸)、乳化剂以及助乳化剂在一定温度下乳化形成澄清的微乳溶液, 然后将热的微乳在持续搅拌下倒入冷水中(2°C ~ 3°C) 形成

脂质纳米粒, 热微乳与冷水的体积比一般在 1:25~1:50. 然而, 微乳法由于存在稀释步骤, 使最终制剂的脂质含量非常低^[42]. 使用微乳法制备脂质纳米粒时, 需要在较高温度下形成热的微乳, 然后根据三相图确定微乳区域, 最终确定脂质纳米粒的处方, 所以所选择的固体脂质需具备较低的熔点(如熔点在 70°C~80°C). 同时, 在微乳法制备脂质纳米粒时需要加入助乳化剂, 助乳化剂一般选择正辛醇、单硬脂酸甘油酯等^[43].

3 脂质纳米粒的口服吸收机制

脂质纳米粒由于具有较小的粒径, 在进入胃肠道后, 会黏附在胃肠道黏膜上, 延长药物在胃肠道内的滞留时间, 促进药物的吸收^[44]. 粒径愈小, 粒子的黏附能力愈强, 这是所有纳米粒的共性^[45]. 这种黏附特性具有很好的重现性, 这也减少了一些吸收不规则药物的个体差异, 如环孢素固体脂质纳米粒的口服吸收比新山地明具有更小的变异^[46].

脂质纳米粒的吸收主要是基于脂质的作用, 脂质成分的吸收可能会同时使一些脂溶性药物被摄取, 这也称之为“特洛伊木马”效应^[17]. 脂质纳米粒进入胃肠道后, 肠道中的脂肪酶会将其降解而形成单/双酸甘油酯以及脂肪酸, 这些成分与内源性的胆盐和磷脂形成混合胶束, 而难溶性药物可以溶解在混合胶束中^[47-48]. 脂肪酸以及单/双酸甘油酯由于存在一定的表面活性作用, 可以通过增加小肠上皮细胞的膜流动性以及打开紧密连接增加药物的跨膜渗透能力^[49]. 但是有研究表明, 不同的脂质对药物可能有不同的促吸收作用, 长链脂肪酸甘油酯(C14~C18)比中链脂肪酸甘油酯在促进难溶性药物卤泛群的吸收方面更有优势^[50]. 究其原因可能是长链脂肪酸更能促进药物的淋巴转运, 这对于一些首过效应较强的药物具有一定的优势^[51], 如睾酮. 对于淋巴转运, 脂质纳米粒由于粒径较小或表面修饰可以促进派尔氏结的 M 细胞对其的摄取, 摄取后同样进入淋巴系统吸收进入血液循环, 如 Zhang 等^[52]采用凝集素修饰 SLN 后显著促进了 M 细胞对其摄取, 也显著促进了胰岛素的口服生物利用度.

脂质纳米粒一般通过一些非离子表面活性剂进行稳定, 如 Tween80、Poloxamer188 或 Poloxamer407, 这些高分子表面活性剂的使用, 可以显著增加脂质纳米粒的物理稳定性, 同时由于空间位阻的原因, 在体内可以显著降低脂质纳米粒酶解的速度^[31], 而使用胆盐或磷脂作为表面活性剂稳

定脂质纳米粒时^[31], 其体内的酶解速率会显著加快, 这可能是胆盐和磷脂能促进脂质和酶的结合所引起的. 所以我们可以通过调节表面活性剂种类以及用量来调节脂质纳米粒在胃肠道内的酶解速度, 从而改变其体内的吸收速率.

4 脂质纳米粒在口服给药中的应用

目前, 难溶性药物以及多肽、蛋白质药物的口服给药存在很多问题, 主要在于其口服吸收很差, 生物利用度很低. 为了改善这些药物的吸收, 增溶技术、纳米技术已得到广泛的应用. 其中, 脂质纳米粒由于其自身的很多优点, 如可增加难溶性药物的溶解度、显著促进药物的跨膜能力、促进淋巴转运^[53], 且处方中采用生物相容性好的脂质, 安全性好, 许多药物已通过脂质纳米粒大大增加了其口服生物利用度(表 1).

Table 1 Examples of improving oral bioavailability by lipid nanoparticles

表 1 利用脂质纳米粒促进口服生物利用度研究实例

药物	脂质成分	制备方法	F _r /%
长春西汀	单硬脂酸甘油酯; 聚乙烯化蓖麻油	超声溶剂乳化法	306~416 ^[54]
阿霉素	PEG-硬脂酸	溶剂扩散法	752 ^[53]
胰岛素	八精氨酸-硬脂酸; 磷脂	乳化溶剂扩散法	13.86 ^[55]
阿德福韦酯	Dynasan 114; 磷脂	溶剂注入法	227.8 ^[56]
γ-生育酚	Compritol ATO	高压均质法	310 ^[57]
它莫昔酚	单硬脂酸甘油酯; Labrafil WL 2609BS	溶剂扩散法	874 ^[58]
长春西汀	Compritol ATO888; Migyol 812	高压均质法	322 ^[59]

F_r 代表相对生物利用度.

难溶性药物利用脂质纳米粒作为递送系统, 口服后随着脂质成分的降解, 药物可溶解在混合胶束中, 所以, 可以显著地增加在体内的溶出, 而且由于脂质纳米粒口服后其粒子在肠道中的高度分散性, 也减少了口服吸收的个体差异. 环孢素 A 作为 BCSIV 类药物, 其溶解度与渗透性都很差, 导致生物利用度偏低, 新山地明软胶囊极大地提高了环孢素 A 的生物利用度, 但是表现出非常大的变异, 生物利用度从 10%~60% 不等, 这给临床应用带来了极大的不便, 而环孢素 A 的固体脂质纳米粒避免了血药浓度的变异, 而且峰浓度有显著降低, 减少了不良反应的发生^[17].

多肽、蛋白质药物由于在胃肠道内的稳定性差、跨膜能力弱等特点, 口服基本无效^[60], 目前使用纳米技术可以在一定程度上提高多肽蛋白药物的口服生物利用度. 脂质纳米粒通过包裹可以保护蛋白质在胃肠道内的稳定性, 另外脂质纳米粒可能通过以下几种途径促进蛋白质药物的吸收: a. 通过 M 细胞转运入淋巴而吸收; b. 被上皮细胞以胞吞的形式摄取而转运; c. 通过紧密连接转运进入血液循环^[61]. 由于普通脂质纳米粒通过 M 细胞转运及打开紧密连接的能力有限, 所以很多报道通过对脂质纳米粒进行修饰增加其口服吸收. Zhang 等^[55]采用穿膜肽修饰硬脂酸作为脂质材料制备胰岛素纳米粒, 显著促进了胰岛素的吸收, 这可能与穿膜肽增加了脂质纳米粒穿透细胞的能力有关; PEG 包裹的脂质纳米粒和壳聚糖包裹的脂质纳米粒口服递送降钙素表现出不同的效果, 壳聚糖包裹的脂质纳米粒的降钙效果显著高于 PEG 包裹的脂质纳米粒, 这可能与壳聚糖可以打开紧密连接从而增加吸收有关^[62]. 而通过凝集素等靶向于 M 细胞的分子可显著增加 M 细胞的摄取, 从而促进药物的吸收^[25]. 同时, 脂质纳米粒也可用在口服免疫中, 脂质纳米粒可以显著增加疫苗的免疫应答并实现有效免疫, 这进一步拓宽了脂质纳米粒在口服递药系统中的应用^[63].

对于口服制剂来说, 最受欢迎的剂型是固体剂, 如片剂、胶囊等, 而脂质纳米粒在制备后以混悬液存在, 这就导致在储存过程中可能会存在一些不稳定现象, 如聚集、药物降解或析出等现象, 虽然有报道称使用一些稳定剂可以使其稳定 3 年以上^[63], 但是混悬液在使用中仍然存在诸多不便, 如携带、容易滋生细菌以及药物浓度低、服用量大等. Pinto 和 Müller^[64]率先将 SLN 与辅料混合制成微丸制剂, 以 SLN 混悬液为润湿剂制备微丸, SLN 可以从微丸中快速而完全地分散出来, 且几乎没有或很少聚集, 然后将微丸填充入胶囊作为最终口服制剂. 最常见的固化脂质纳米粒的方法是喷雾干燥^[65]和冷冻干燥^[66], 通过这两种方法干燥后, 再将干燥粉末和其他辅料混合制粒或压片, 或者粉末直接作为干混悬剂使用. 但是这些方法都会大大降低最终载药量^[67], 这也是脂质纳米粒固体化过程中存在的问题之一.

5 结论和展望

脂质纳米粒作为一种新型的口服递药系统, 已

展现出特有的促进药物口服吸收的能力. 脂质纳米粒生物相容性好, 毒副作用小, 可以作为难溶性药物、多肽以及蛋白质药物等的递药载体, 可通过高压均质法实现大量生产制备, 口服后, 在胃肠道内受到脂肪酶的降解, 进而与内源性的胆盐和磷脂形成混合胶束, 促进药物的溶出以及跨膜转运能力, 而且脂质纳米粒表面可以方便地进行修饰, 进一步通过一些特异受体提高药物的口服吸收. 但是脂质纳米粒在载药量方面具有明显劣势, 其载药量很低, 最高不足 20%, 这对于一些剂量较大的药物, 在给药上存在很大困难. 另外, 脂质纳米粒可通过很多方法实现固体化, 但是固体化的同时也大大减少了最终制剂的载药量. 在以后的研究中, 我们需要通过发展一些新的辅料或新的制备技术来大大增加脂质纳米粒的载药量, 使脂质纳米粒能更加广泛地应用于口服给药系统, 从而解决难溶性药物、多肽以及蛋白质药物的口服递送问题.

参 考 文 献

- [1] Gursoy R N, Benita S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. *Biomed Pharmacother*, 2004, **58**(3): 173-182
- [2] Amidon G L, Lennernas H, Shah V P, *et al.* A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharm Res*, 1995, **12**(3): 413-420
- [3] Hauss D J. Oral lipid-based formulations. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007, **59**(7): 667-676
- [4] Bysell H, Mansson R, Hansson P, *et al.* Microgels and microcapsules in peptide and protein drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, **63**(13): 1172-1185
- [5] Torchilin V P, Lukyanov A N. Peptide and protein drug delivery to and into tumors: challenges and solutions. *Drug Discov Today*, 2003, **8**(6): 259-266
- [6] Morishita M, Peppas N A. Is the oral route possible for peptide and protein drug delivery?. *Drug Discov Today*, 2006, **11**(19-20): 905-910
- [7] Sahana D K, Mittal G, Bhardwaj V, *et al.* PLGA nanoparticles for oral delivery of hydrophobic drugs: influence of organic solvent on nanoparticle formation and release behavior *in vitro* and *in vivo* using estradiol as a model drug. *J Pharm Sci*, 2008, **97**(4): 1530-1542
- [8] Xu Y, Liu X, Lian R, *et al.* Enhanced dissolution and oral bioavailability of aripiprazole nanosuspensions prepared by nanoprecipitation/homogenization based on acid-base neutralization. *Int J Pharm*, 2012, **438**(1-2): 287-295
- [9] Zhang K, Yu H, Luo Q, *et al.* Increased dissolution and oral absorption of itraconazole/Soluplus extrudate compared with itraconazole nanosuspension. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, doi: 10.1016/j.ejpb.2013.1003.1002
- [10] Niu M, Lu Y, Hovgaard L, *et al.* Liposomes containing glycocholate as potential oral insulin delivery systems: preparation, *in vitro* characterization, and improved protection against enzymatic

- degradation. *Int J Nanomedicine*, 2011, **6**: 1155–1166
- [11] Guan P, Lu Y, Qi J, *et al.* Enhanced oral bioavailability of cyclosporine A by liposomes containing a bile salt. *Int J Nanomedicine*, 2011, **6**: 965–974
- [12] Lei Y, Lu Y, Qi J, *et al.* Solid self-nanoemulsifying cyclosporin A pellets prepared by fluid-bed coating: preparation, characterization and *in vitro* redispersibility. *Int J Nanomedicine*, 2011, **6**: 795–805
- [13] Qi J, Zhuang J, Wu W, *et al.* Enhanced effect and mechanism of water-in-oil microemulsion as an oral delivery system of hydroxysafflor yellow A. *Int J Nanomedicine*, 2011, **6**: 985–991
- [14] Muchow M, Maincent P, Müller R H, *et al.* Production and characterization of testosterone undecanoate-loaded NLC for oral bioavailability enhancement. *Drug Dev Ind Pharm*, 2011, **37**(1): 8–14
- [15] Dong F, Xie Y, Qi J, *et al.* Bile salt/phospholipid mixed micelle precursor pellets prepared by fluid-bed coating. *Int J Nanomedicine*, 2013, **8**: 1653–1663
- [16] Tan Y, Qi J, Lu Y, *et al.* Lecithin in mixed micelles attenuates the cytotoxicity of bile salts in Caco-2 cells. *Toxicol In Vitro*, 2013, **27**(2): 714–720
- [17] Muchow M, Maincent P, Müller R H. Lipid nanoparticles with a solid matrix (SLN, NLC, LDC) for oral drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm*, 2008, **34**(12): 1394–1405
- [18] Souto E B, Müller R H. Lipid nanoparticles: effect on bioavailability and pharmacokinetic changes. *Handb Exp Pharmacol*, 2010, **197**: 115–141
- [19] Müller R H, Shegokar R, Keck C M. 20 years of lipid nanoparticles (SLN and NLC): present state of development and industrial applications. *Curr Drug Discov Technol*, 2011, **8**(3): 207–227
- [20] Qi J, Lu Y, Wu W. Absorption, disposition and pharmacokinetics of solid lipid nanoparticles. *Curr Drug Metab*, 2012, **13**(4): 418–428
- [21] Kong W H, Park K, Lee M Y, *et al.* Cationic solid lipid nanoparticles derived from apolipoprotein-free LDLs for target specific systemic treatment of liver fibrosis. *Biomaterials*, 2013, **34**(2): 542–551
- [22] Charoenputtakhun P, Opanasopit P, Rojanarata T, *et al.* All-trans retinoic acid-loaded lipid nanoparticles as a transdermal drug delivery carrier. *Pharm Dev Technol*, 2013, doi: 10.3109/10837450.2013.763261
- [23] Sarmento B, Martins S, Ferreira D, *et al.* Oral insulin delivery by means of solid lipid nanoparticles. *Int J Nanomedicine*, 2007, **2**: 743–749
- [24] Tsai M J, Huang Y B, Wu P C, *et al.* Oral apomorphine delivery from solid lipid nanoparticles with different monostearate emulsifiers: pharmacokinetic and behavioral evaluations. *J Pharm Sci*, 2011, **100**(2): 547–557
- [25] Zhang N, Ping Q, Huang G, *et al.* Lectin-modified solid lipid nanoparticles as carriers for oral administration of insulin. *Int J Pharm*, 2006, **327**(1–2): 153–159
- [26] Bummer P M. Physical chemical considerations of lipid-based oral drug delivery—solid lipid nanoparticles. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2004, **21**(1): 1–20
- [27] Müller R H, Radtke M, Wissing S A. Nanostructured lipid matrices for improved microencapsulation of drugs. *Int J Pharm*, 2002, **242**(1–2): 121–128
- [28] Hu F Q, Jiang S P, Du Y Z, *et al.* Preparation and characterization of stearic acid nanostructured lipid carriers by solvent diffusion method in an aqueous system. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2005, **45**(3–4): 167–173
- [29] Paliwal R, Rai S, Vyas S P. Lipid drug conjugate (LDC) nanoparticles as autolymphotrophs for oral delivery of methotrexate. *J Biomed Nanotechnol*, 2011, **7**(1): 130–131
- [30] Olbrich C, Gessner A, Schroder W, *et al.* Lipid-drug conjugate nanoparticles of the hydrophilic drug diminazene-cytotoxicity testing and mouse serum adsorption. *J Control Release*, 2004, **96**(3): 425–435
- [31] Olbrich C, Kayser O, Müller R H. Lipase degradation of Dynasan 114 and 116 solid lipid nanoparticles (SLN)—effect of surfactants, storage time and crystallinity. *Int J Pharm*, 2002, **237**(1–2): 119–128
- [32] Rawat M K, Jain A, Singh S. *In vivo* and cytotoxicity evaluation of repaglinide-loaded binary solid lipid nanoparticles after oral administration to rats. *J Pharm Sci*, 2011, **100**(6): 2406–2417
- [33] Varshosaz J, Minayian M, Moazen E. Enhancement of oral bioavailability of pentoxifylline by solid lipid nanoparticles. *J Liposome Res*, 2010, **20**(2): 115–123
- [34] Pandita D, Ahuja A, Velpandian T, *et al.* Characterization and *in vitro* assessment of paclitaxel loaded lipid nanoparticles formulated using modified solvent injection technique. *Pharmazie*, 2009, **64**(5): 301–310
- [35] Wei C C, Ge Z Q. Influence of electrolyte and poloxamer 188 on the aggregation kinetics of solid lipid nanoparticles (SLNs). *Drug Dev Ind Pharm*, 2012, **38**(9): 1084–1089
- [36] Sanjula B, Shah F M, Javed A, *et al.* Effect of poloxamer 188 on lymphatic uptake of carvedilol-loaded solid lipid nanoparticles for bioavailability enhancement. *J Drug Target*, 2009, **17**(3): 249–256
- [37] Battaglia L, Trotta M, Gallarate M, *et al.* Solid lipid nanoparticles formed by solvent-in-water emulsion-diffusion technique: development and influence on insulin stability. *J Microencapsul*, 2007, **24**(7): 660–672
- [38] Jain S K, Chourasia M K, Masuriha R, *et al.* Solid lipid nanoparticles bearing flurbiprofen for transdermal delivery. *Drug Deliv*, 2005, **12**(4): 207–215
- [39] Shegokar R, Singh KK, Müller RH. Production & stability of stavudine solid lipid nanoparticles—from lab to industrial scale. *Int J Pharm*, 2011, **416**(2): 461–470
- [40] Jang J H, Kim C K, Choi H G, *et al.* Preparation and evaluation of 2-(allylthio)pyrazine-loaded lipid emulsion with enhanced stability and liver targeting. *Drug Dev Ind Pharm*, 2009, **35**(3): 363–368
- [41] Escobar D, Clark S, Ganesan V, *et al.* High-pressure homogenization of raw and pasteurized milk modifies the yield, composition, and texture of queso fresco cheese. *J Dairy Sci*, 2011, **94**(3): 1201–1210
- [42] Mehnert W, Mader K. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, **47**(2–3): 165–196
- [43] Fadda P, Monduzzi M, Caboi F, *et al.* Solid lipid nanoparticle preparation by a warm microemulsion based process: influence of microemulsion microstructure. *Int J Pharm*, 2013, **446**(1–2): 166–175
- [44] Zhang T, Chen J, Zhang Y, *et al.* Characterization and evaluation of nanostructured lipid carrier as a vehicle for oral delivery of etoposide. *Eur J Pharm Sci*, 2011, **43**(3): 174–179
- [45] Zhang M, Liu M, Bewick S, *et al.* Nanoparticles to increase adhesive properties of biologically secreted materials for surface affixing. *J Biomed Nanotechnol*, 2009, **5**(3): 294–299
- [46] Müller R H, Runge S, Ravelli V, *et al.* Oral bioavailability of cyclosporine: solid lipid nanoparticles (SLN) versus drug

- nanocrystals. *Int J Pharm*, 2006, **317**(1): 82–89
- [47] Porter C J, Charman W N. Lipid-based formulations for oral administration: opportunities for bioavailability enhancement and lipoprotein targeting of lipophilic drugs. *J Recept Signal Transduct Res*, 2001, **21**(2–3): 215–257
- [48] Porter C J, Charman W N. *In vitro* assessment of oral lipid based formulations. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, **50**(Suppl 1): S127–147
- [49] Mohsin K. Design of lipid-based formulations for oral administration of poorly water-soluble drug fenofibrate: effects of digestion. *AAPS PharmSciTech*, 2012, **13**(2): 637–646
- [50] Khoo S M, Shackelford D M, Porter C J, *et al.* Intestinal lymphatic transport of halofantrine occurs after oral administration of a unit-dose lipid-based formulation to fasted dogs. *Pharm Res*, 2003, **20**(9): 1460–1465
- [51] Porter C J, Trevaskis N L, Charman W N. Lipids and lipid-based formulations: optimizing the oral delivery of lipophilic drugs. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, **6**(3): 231–248
- [52] Zhang N, Ping Q, Huang G, *et al.* Transport characteristics of wheat germ agglutinin-modified insulin-liposomes and solid lipid nanoparticles in a perfused rat intestinal model. *J Nanosci Nanotechnol*, 2006, **6**(9–10): 2959–2966
- [53] Yuan H, Chen C Y, Chai G H, *et al.* Improved transport and absorption through gastrointestinal tract by PEGylated solid lipid nanoparticles. *Mol Pharm*, 2013, **10**(5): 1865–1873
- [54] Luo Y, Chen D, Ren L, *et al.* Solid lipid nanoparticles for enhancing vinpocetine's oral bioavailability. *J Control Release*, 2006, **114**(1): 53–59
- [55] Zhang Z H, Zhang Y L, Zhou J P, *et al.* Solid lipid nanoparticles modified with stearic acid-octaarginine for oral administration of insulin. *Int J Nanomedicine*, 2012, **7**: 3333–3339
- [56] Dodiya S, Chavhan S, Korde A, *et al.* Solid lipid nanoparticles and nanosuspension of adefovir dipivoxil for bioavailability improvement: formulation, characterization, pharmacokinetic and biodistribution studies. *Drug Dev Ind Pharm*, 2013, **39**(5): 733–743
- [57] Abuasal B S, Lucas C, Peyton B, *et al.* Enhancement of intestinal permeability utilizing solid lipid nanoparticles increases gamma-tocotrienol oral bioavailability. *Lipids*, 2012, **47**(5): 461–469
- [58] Shete H, Chatterjee S, De A, *et al.* Long chain lipid based tamoxifen NLC. Part II: Pharmacokinetic, biodistribution and *in vitro* anticancer efficacy studies. *Int J Pharm*, 2013, doi: 10.1016/j.ijpharm. 2013.03.036
- [59] Zhuang C Y, Li N, Wang M, *et al.* Preparation and characterization of vinpocetine loaded nanostructured lipid carriers (NLC) for improved oral bioavailability. *Int J Pharm*, 2010, **394**(1–2): 179–185
- [60] Shen W C. Oral peptide and protein delivery: unfulfilled promises? *Drug Discov Today*, 2003, **8**(14): 607–608
- [61] Almeida A J, Souto E. Solid lipid nanoparticles as a drug delivery system for peptides and proteins. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007, **59**(6): 478–490
- [62] Garcia-Fuentes M, Prego C, Torres D, *et al.* A comparative study of the potential of solid triglyceride nanostructures coated with chitosan or poly (ethylene glycol) as carriers for oral calcitonin delivery. *Eur J Pharm Sci*, 2005, **25**(1): 133–143
- [63] Muller R H, Mader K, Gohla S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery - a review of the state of the art. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, **50**(1): 161–177
- [64] Pinto J F, Müller R H. Pellets as carriers of solid lipid nanoparticles (SLN) for oral administration of drugs. *Eur J Pharm Biopharm*, 1996, **42**: 32S
- [65] Freitas C, Müller R H. Spray-drying of solid lipid nanoparticles (SLN TM). *Eur J Pharm Biopharm*, 1998, **46**(2): 145–151
- [66] Varshosaz J, Ghaffari S, Khoshayand M R, *et al.* Optimization of freeze-drying condition of amikacin solid lipid nanoparticles using D-optimal experimental design. *Pharm Dev Technol*, 2012, **17**(2): 187–194
- [67] Schwarz C, Mehnert W. Freeze-drying of drug-free and drug-loaded solid lipid nanoparticles (SLN). *Int J Pharm*, 1997, **157**(2): 171–179

Application of Lipid Nanoparticles as Oral Drug Delivery System*

QI Jian-Ping, LU Yi, WU Wei**

(Key Laboratory of Smart Drug Delivery, Ministry of Education, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203)

Abstracts Lipid nanoparticles are prepared with solid fatty acids or esters, which is widely concerned in drug delivery due to their good biocompatibility and safety. The oral bioavailability of poor-soluble drugs, peptides and proteins are very low because of their poor solubility, permeability or stability. However, lipid nanoparticles as their carrier can improve the oral bioavailability significantly, which enhance the application or investigation of lipid nanoparticles as oral drug delivery systems. This paper reviews the four aspects of lipid nanoparticles, including formulation, preparation, absorption mechanism and application in oral delivery.

Key words lipid nanoparticles, oral, absorption mechanism, formulation, application

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00282

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation (81001405), Shanghai Commission of Education (10SG05) and Ministry of Education (NCET-11-0114).

**Corresponding author. Tel: 86-21-51980084, E-mail: wuwei@shmu.edu.cn

Received: June 20, 2013 Accepted: September 10, 2013