

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

2019第十三届中国药物制剂大会专刊

● 中国中文核心期刊

● 中国生物医学核心期刊

● 中国期刊方阵入选期刊

● 中国科技核心期刊

● 中国科学引文数据库来源期刊

● 中国药学会系列期刊

本期导读：

多肽介导靶向的药物纳米制剂

刘 敏，张芷依，陆伟跃

脂质纳米注射剂的研究与应用前景

高 谐，丁 杨，周建平

siRNA注射给药系统研究进展

刘霄钰，闫 仪，王坚成



微信号：cjph-cjph



主 办

上海医药工业研究院

中国药学会

中国化学制药工业协会

10

2019年10月

第50卷

Vol.50 No.10

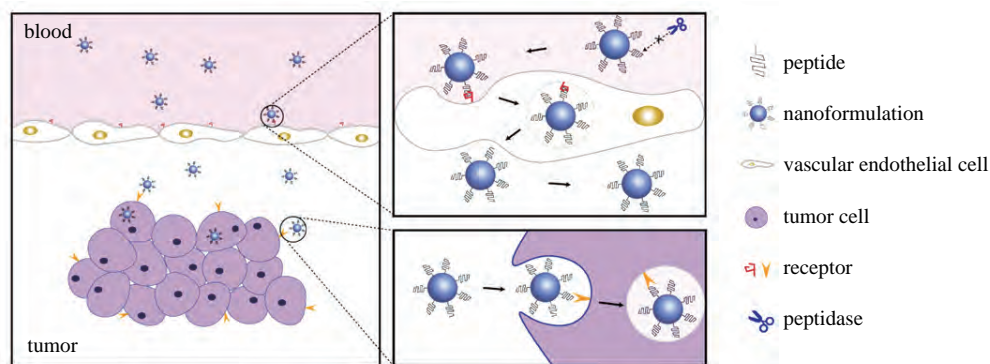
ISSN 1001-8255



9 771001 825190

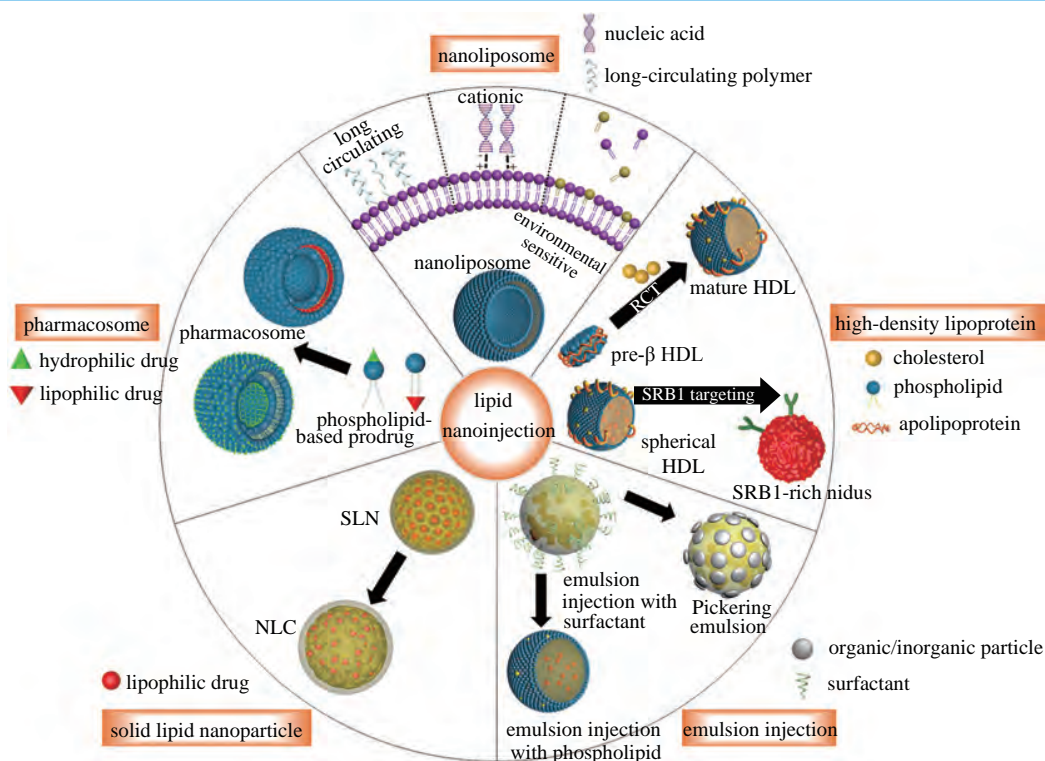
· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

- 1085** 多肽介导靶向的药物纳米制剂.....刘 敏, 张芷依, 陆伟跃*
Peptide-mediated Nanoformulation for Drug Targeting Delivery.....LIU M, ZHANG Z Y, LU W Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.10.001

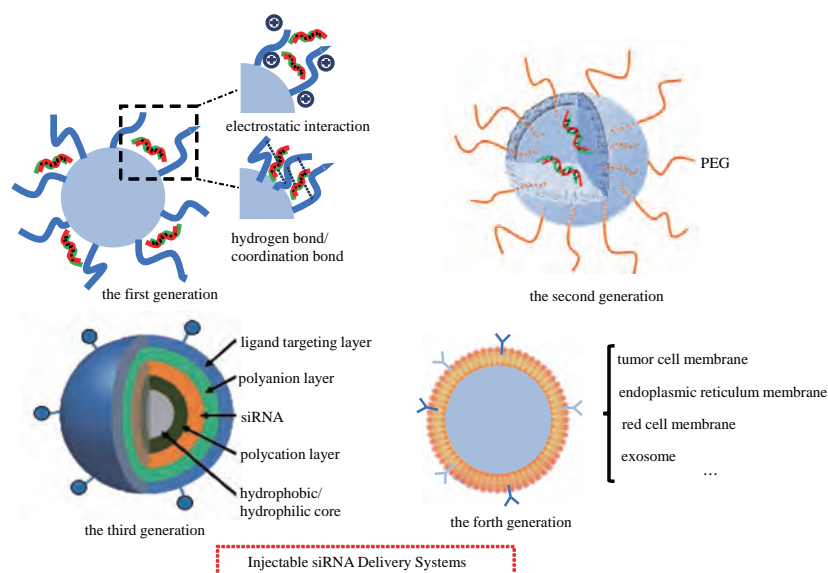


Schematic Illustration of Peptide-mediated Nanoformulation for Drug Targeting Delivery

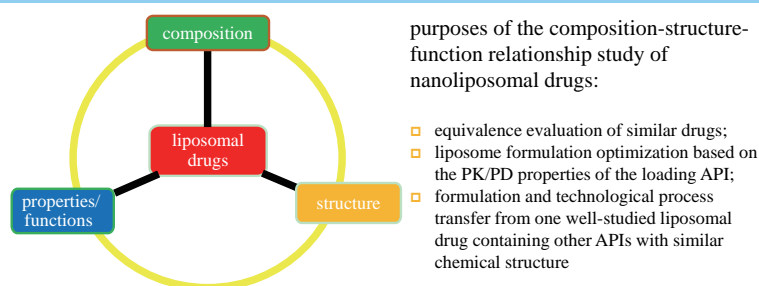
- 1098** 脂质纳米注射剂的研究与应用前景.....高 谐, 丁 杨*, 周建平*
Research Advances and Application Prospect of Lipid Nanoinjection.....GAO X, DING Y*, ZHOU J P*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.10.002



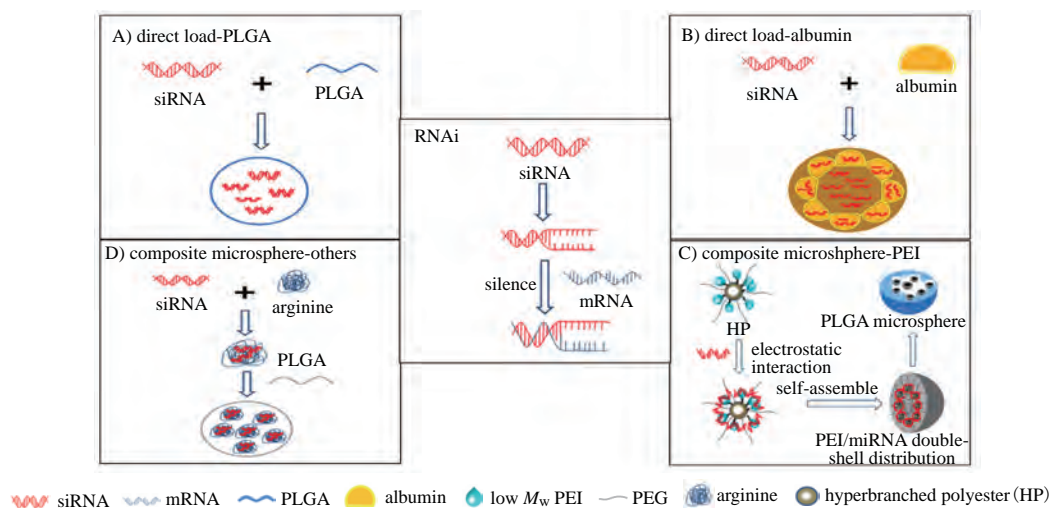
- 1113** siRNA 注射给药系统研究进展.....刘宵钰, 闫 仪, 王坚成*
Advances in Injectable siRNA Delivery Systems.....LIU X Y, YAN Y, WANG J C*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.10.003



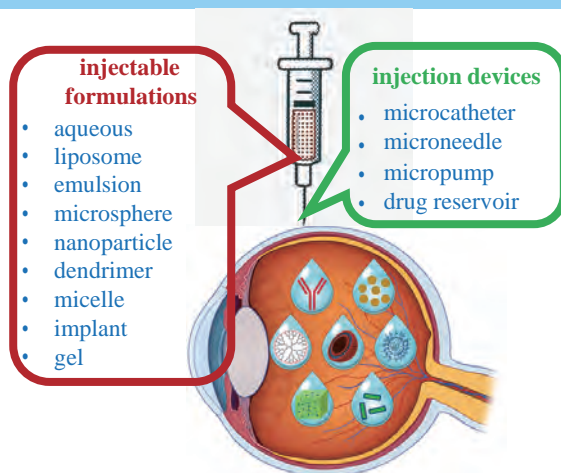
- 1126** 脂质体纳米药物的“成分-结构-性质”关系研究.....魏晓慧, 徐宇虹
Study on the “Composition-structure-function” Relationship of Nanoliposomal Drugs.....
.....WEI X H, XU Y H
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.10.004



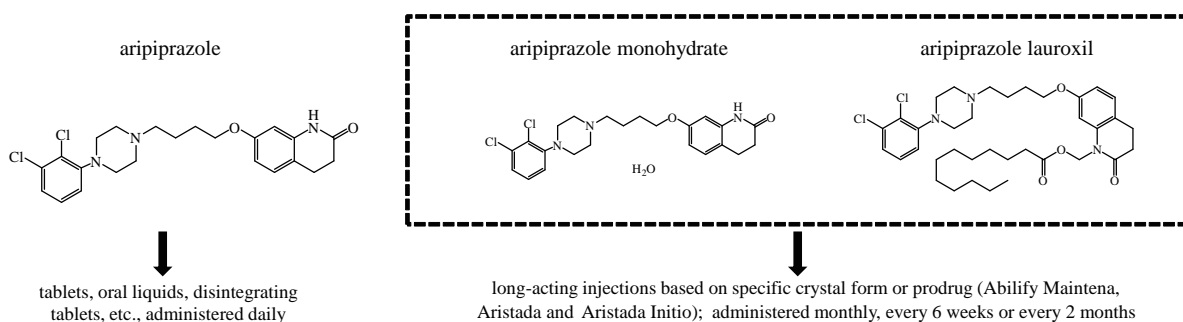
- 1136** 寡核苷酸微球制剂研究进展.....张雪妍, 崔雅欣, 祝天宇, 孙凤英, 滕乐生*
Progress in Research on Oligonucleotide Microspheres.....
.....ZHANG X Y, CUI Y X, ZHU T Y, SUN F Y, TENG L S*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.10.005



- 1143** 眼后段注射递药系统的研究进展.....陈绍毅, 杨秀成, 孙 伟, 孙考祥*
Advances of Injectable Drug Delivery Systems Targeting Ocular Posterior Segment.....
.....CHEN S Y, YANG X C, SUN W, SUN K X*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.10.006

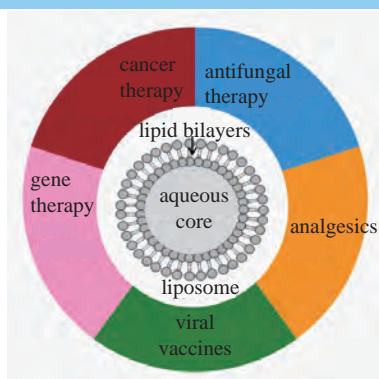


- 1153** 阿立哌唑长效注射剂研究进展.....章俊麟, 许真玉, 代文兵*, 张 强
Research Progress of Long-acting Injections of Aripiprazole.....
.....ZHANG J L, XU Z Y, DAI W B*, ZHANG Q
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.10.007

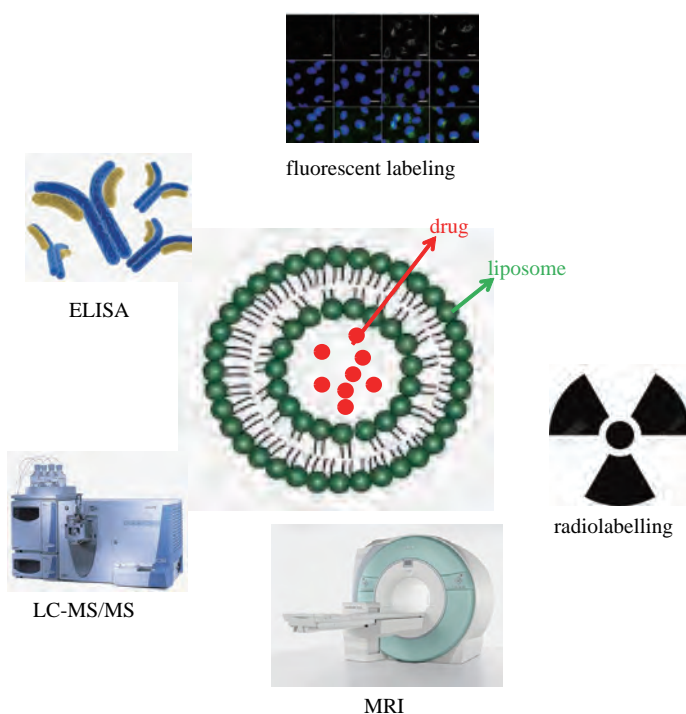


Exploiting the wet grinding and prodrug technology, long-acting injections of aripiprazole have been developed to delay the drug release, remarkably reduce dosing frequency and improve medication compliance of psychotic patients.

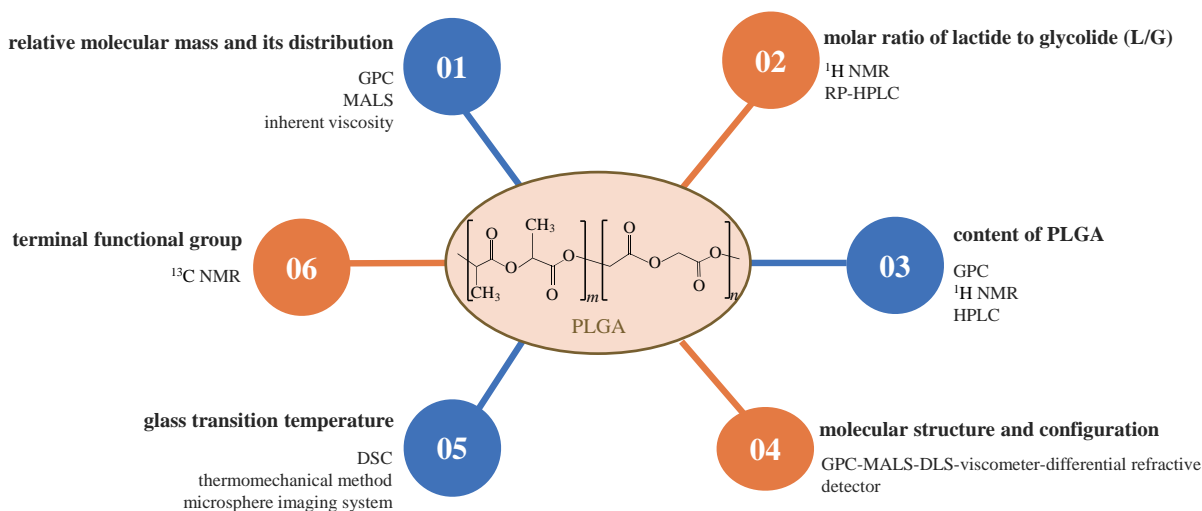
- 1160** 脂质体药物的制备方法及临床应用...孙慧萍, 张国喜, 程 光, 陈文忠, 杨 荣, 李剑光*
Manufacturing and Clinical Application of Liposomal Drugs.....
.....SUN H P, ZHANG G X, CHENG G, CHEN W Z, YANG R, LEE R J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.10.008



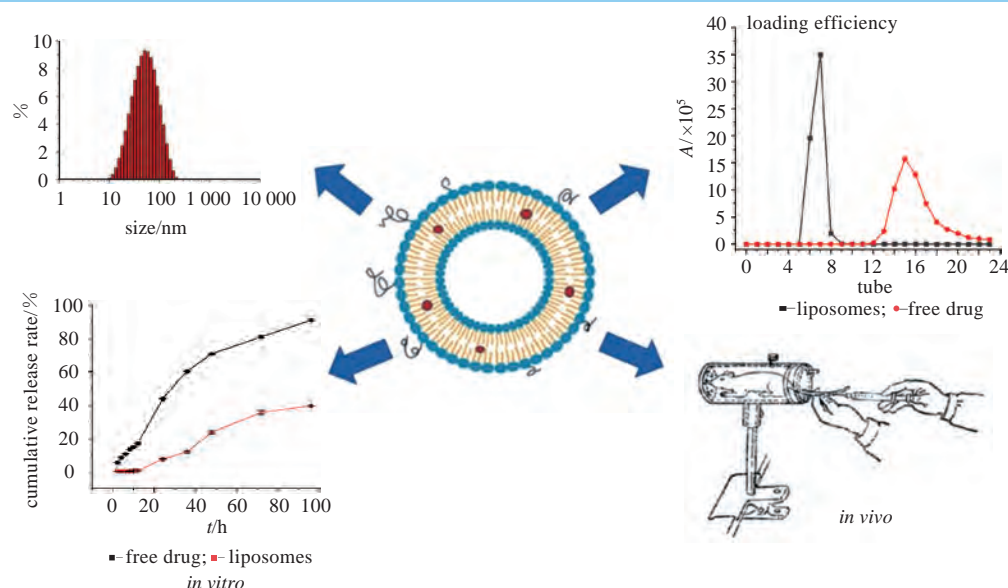
- 1172** 脂质体药代动力学分析方法研究进展.....张 志, 张瑀峤, 顾景凯*
Analytical Methods for Investigating the Pharmacokinetics of Liposomes: A Review.....
.....ZHANG Z, ZHANG Y Y, GU J K*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.10.009



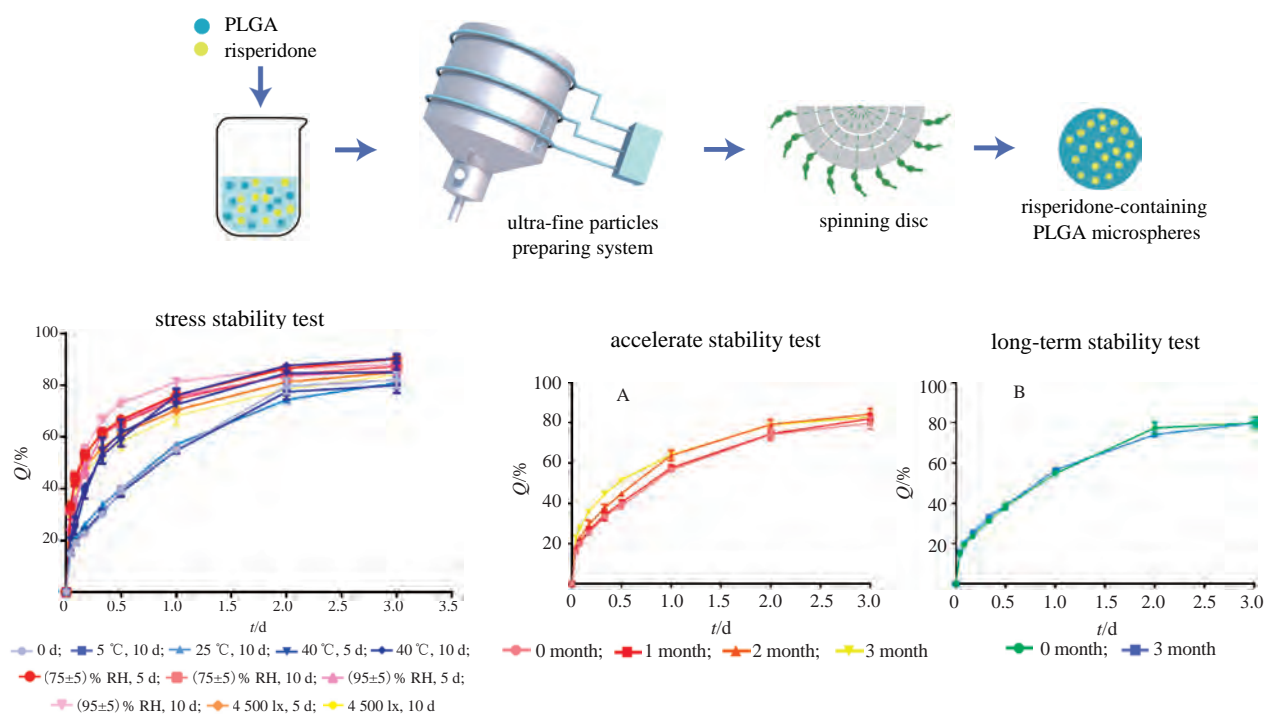
- 1180** 缓控释注射剂中丙交酯乙交酯共聚物 (PLGA) 分析方法的研究进展.....
.....张伊洁, 郭宁子, 刘万卉, 杨化新*
Research in Analytical Methods of Poly (lactide-*co*-glycolide) (PLGA) in Sustained- and
Controlled-release Injections.....ZHANG Y J, GUO N Z, LIU W H, YANG H X*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.10.010



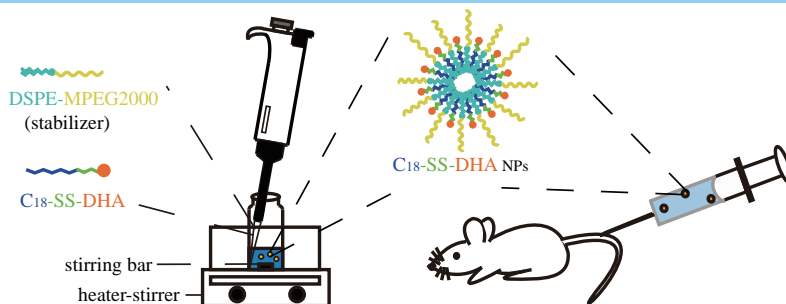
- 1188** 两性霉素 B 衍生物 SW39 长循环脂质体的制备、质量评价及药效学研究.....张 磊, 刘 丽, 孙考祥, 李亚平, 陈伶俐*
Preparation, Quality Evaluation and Pharmacodynamics of Long-circulating Liposomes Loaded with Amphotericin B Derivative SW39.....ZHANG L, LIU L, SUN K X, LI Y P, CHEN L L*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.10.011



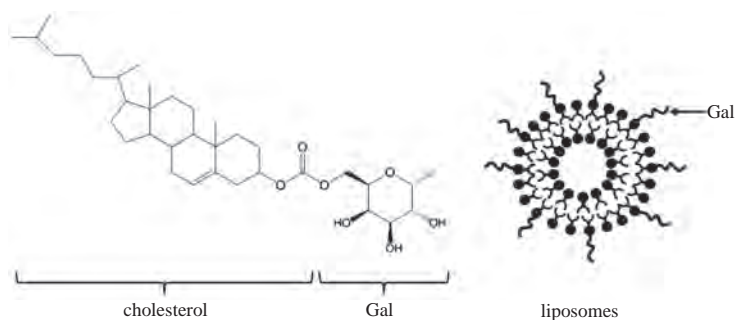
- 1193** 利培酮 PLGA 长效注射微球的稳定性考察.....张雪娟, 付 寒, 赵紫玉, 黄 莹, 吴传斌*
Investigation on Stability of Long-acting Risperidone-containing PLGA Microspheres for Injection.....ZHANG X J, FU H, ZHAO Z Y, HUANG Y, WU C B*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.10.012



- 1201** 十八胺修饰的双氢青蒿素前药自组装纳米粒的制备及其抗疟活性评价.....王蓉蓉, 任国莲, 王锐利, 张丽锋, 张淑秋*
Preparation and Antimalarial Activity of Octadecylamine-modified Dihydroartemisinin Prodrug Self-assembled Nanoparticles.....WANG R R, REN G L, WANG R L, ZHANG L F, ZHANG S Q*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.10.013



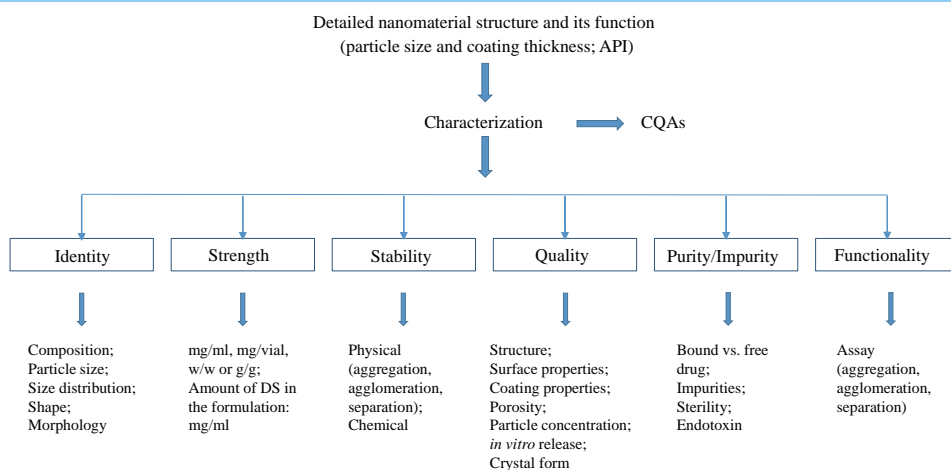
- 1208** 半乳糖化胆固醇配体修饰去甲斑蝥素脂质体的制备及表征.....周 卿, 史大斌, 梅世露, 杨 鑫
Preparation and Characterization of Galactosylated Cholesterol Ligand Modified Liposomes Containing Norcantharidin.....ZHOU Q, SHI D B, MEI S L, YANG X
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.10.014

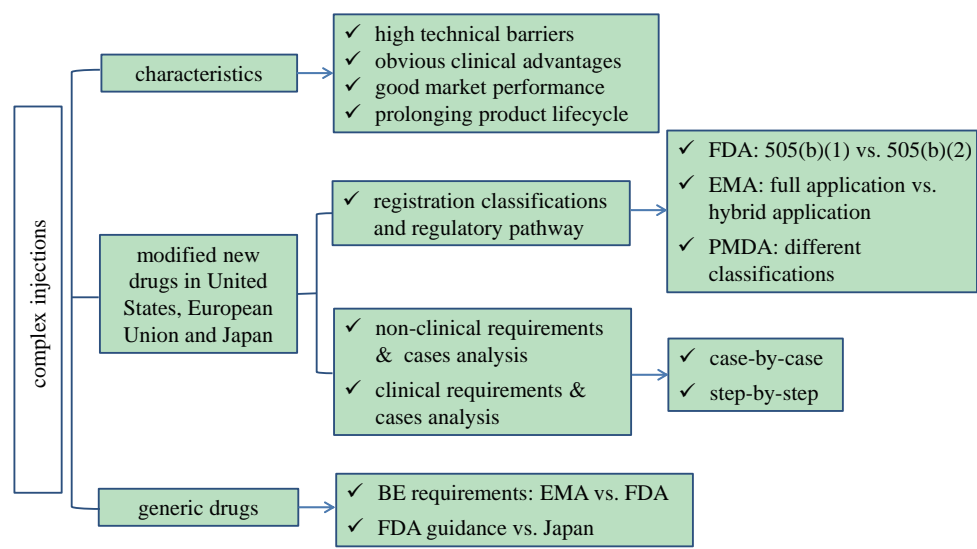


The galactosylated cholesterol was applied to modify liposomes as ligand.

· 政策与法规 (Policy & Regulation) ·

- 1215** 纳米药物开发的监管：化学制造和控制角度的法规解析.....汪冠宇, JIA Audrey, 袁 丹, 王云翊, 王 勇*
Regulatory Perspective of the CMC Considerations for Nanodrug Development.....WANG G Y, JIA A, YUAN D, WANG Y H, WANG Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.10.015





· 其他 ·

专刊序言(前插)
广告索引(1135)

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2019年第50卷 第10期 10月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.50 No.10 October 10, 2019

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	王 盈	Executive Editor	WANG Ying
出 版 单 位	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62126987, 62473200	Tel	021-62126987, 62473200
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	ouyy@pharmadl.com	E-mail	ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

* 通信联系人; 如为第一作者则不加“*”号。征稿简则刊登于当年第1期 *To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*152*zh*P*20.00* *16*2019-10

2019年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

《中国医药工业杂志》第十五届编辑委员会
EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》
(以姓名拼音为序)

名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫* (SANG Guowei)

主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿* (CHEN Fener)

顾问 (CONSULTANT)

白 骅 (BAI Hua)

蒋建东 (JIANG Jiandong)

王广基* (WANG Guangji)

陈凯先* (CHEN Kaixian)

孔德云 (KONG Deyun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

丁 健* (DING Jian)

李绍顺 (LI Shaoshun)

杨胜利* (YANG Shengli)

侯惠民* (HOU Huimin)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (△常务副主任编委)

陈 兵 (CHEN Bing)

李明华 (LI Minghua)

王 浩△ (WANG Hao)

张贵民 (ZHANG Guimin)

周 斌 (ZHOU Bin)

陈代杰△ (CHEN Daijie)

林剑秋 (LIN Jianqiu)

王军志 (WANG Junzhi)

张 霁 (ZHANG Ji)

周伟澄△ (ZHOU Weicheng)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

潘广成 (PAN Guangcheng)

魏宝康 (WEI Baokang)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

胡文浩 (HU Wenhao)

唐 岳 (TANG Yue)

杨 超 (YANG Chao)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

丁锦希 (DING Jinxi)

冯 军 (FENG Jun)

古双喜 (GU Shuangxi)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

李三鸣 (LI Sanming)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟根 (LU Weigen)

吕 扬 (LÜ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

汤 磊 (TANG Lei)

屠永锐 (TU Yongrui)

王全瑞 (WANG Quanrui)

吴 彤 (WU Tong)

杨立荣 (YANG Lirong)

殷 明 (YIN Ming)

张庆伟 (ZHANG Qingwei)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周建平 (ZHOU Jianping)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

董 琳 (DONG Lin)

傅 磊 (FU Lei)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

金 拓 (JIN Tuo)

刘东飞 (LIU Dongfei)

柳 红 (LIU Hong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙会敏 (SUN Huimin)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王 彦 (WANG Yan)

吴 伟 (WU Wei)

杨 明 (YANG Ming)

尤启冬 (YOU Qidong)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周一萌 (ZHOU Yimeng)

程卯生 (CHENG Maosheng)

范代娣 (FAN Daidi)

甘 勇 (GAN Yong)

何 军 (HE Jun)

胡又佳 (HU Youjia)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqiu)

罗国强 (LUO Guoqiang)

潘红娟 (PAN Hongjuan)

沈 琦 (SHEN Qi)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

涂家生 (TU Jiasheng)

王 健 (WANG Jian)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 勇 (WU Yong)

杨苏蓓 (YANG Subei)

张福利 (ZHANG Fuli)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

朱建英 (ZHU Jianying)

邓卫平 (DENG Weiping)

方 浩 (FANG Hao)

干荣富 (GAN Rongfu)

何 菱 (HE Ling)

黄则度 (HUANG Zedu)

李建其 (LI Jianqi)

刘新泳 (LIU Xinyong)

卢 懿 (LU Yi)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙 逊 (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 旻 (WANG Min)

吴传斌 (WU Chuanbin)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨玉社 (YANG Yushe)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

郑高伟 (ZHENG Gaowei)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

朱雪焱 (ZHU Xueyan)

*院士

《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying)

美术编辑 (Art Editor): 沈建成 (SHEN Jiancheng), 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 刘敬岩 (LIU Jingyan), 金 雷 (JIN Lei), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

专刊序言

金秋十月，硕果飘香，在这一年中最美好的时节，在我国极具影响力的国际性药物制剂盛会——第十三届中国药物制剂大会即将召开之际，《中国医药工业杂志》“复杂注射剂的研究与开发专刊”与您见面了。

复杂注射剂包括脂质体、微球、注射混悬剂、纳米粒等，是具有靶向、缓释、智能等功能的复杂药物递送系统。近年来，这一直是国内外药物制剂领域的研究热点和前沿，也是工业界关注和开发的重点领域。国际上，部分复杂注射剂产品由于提高了临床疗效、降低了毒副作用、提高了用药依从性，同时具有较高的附加值，在临床上和商业上取得了巨大的成功。但由于复杂注射剂具有质量特殊性和高技术壁垒，也是药物制剂研究领域公认的最难啃的“硬骨头”之一。我国复杂注射剂的研发起步较晚，但在广大药物制剂研究工作者的坚守和努力下，近年来呈现良好的发展势头，相信，研发新型药物制剂尤其是极具核心竞争力的复杂注射剂将是未来很长一段时间内我国医药企业新药开发的重要热点方向。

基于以上思考，本专刊将主题定位于“复杂注射剂的研究与开发”。作为一名在工业界有着30余年复杂注射剂研究与开发经验的工作者，很荣幸能受邀担任本专刊的特邀主编，通过邀请业内极具影响力的资深专家惠稿，最终组织完成本刊。

本刊设有“专论与综述”、“研究论文”和“政策与法规”三大栏目，主要内容涵盖微球、注射混悬剂为代表的长效注射剂，脂质体和纳米粒为代表的纳米靶向注射剂的研究进展和最新动态。既有小分子药物，也有siRNA和核苷酸等生物大分子药物；既有制备方法和工艺方面的研究进展，也有复杂注射剂的体内外质量评价进展，还有复杂注射剂相关的政策法规研究及案例分享。

在此，我特别感谢本刊的各位作者们的热情支持，慷慨地将他们的学术观点和最新研究成果，通过本刊呈现给广大读者。我也相信，通过全行业工作者们携手努力，定会实现我国药物制剂领域的快速发展和腾飞。

最后，预祝第十三届中国药物制剂大会圆满成功！

祝《中国医药工业杂志》越办越好！

专刊特邀主编



脂质纳米注射剂的研究与应用前景

高 谐, 丁 杨*, 周建平*

(中国药科大学药学院药剂系, 江苏南京 210009)

摘要: 脂质纳米注射剂是以天然或合成脂质载体为基础, 具有优良靶向性、生物相容性、多药荷载性的新型纳米递药系统。以脂质纳米注射剂递送的多数药物克服了原注射剂体内半衰期短、药物溶解性差和不良反应大等缺陷, 具有良好的临床应用前景。本文综述了脂质体、注射乳、固体脂质纳米粒、药质体、脂蛋白等脂质纳米注射剂的临床与产品化应用现状, 以及诊疗应用研究现状, 为复杂注射剂的临床应用与研发提供参考。

关键词: 脂质纳米注射剂; 复杂注射剂; 脂质体; 注射乳; 固体脂质纳米粒; 药质体; 脂蛋白

中图分类号: R944.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-8255(2019)10-1098-15

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.10.002

Research Advances and Application Prospect of Lipid Nanoinjection

GAO Xie, DING Yang*, ZHOU Jianping*

(Dept. of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

ABSTRACT: Lipid nanoinjections derived from natural or synthetic lipid carriers possess super targeting ability, tissue affinity and multiple drug loading capacity. Lipid nanoinjection-mediated numerous drugs have overcome many clinical defects, including short biological half-life, poor drug solubility and severe toxic effects for traditional intravenous injection, which provides better applicable prospects. In this review, the status of clinical and commercialization applications of lipid nanoinjections such as liposomes, emulsion injections, solid lipid nanoparticles, pharmacosomes and lipoproteins, are summarized. Moreover, this review provides a reference for clinical application and R&D of lipid nanoinjections.

Key Words: lipid nanoinjection; complex injection; nanoliposome; emulsion injection; solid lipid nanoparticle; pharmacosome; lipoprotein

收稿日期: 2019-08-01

基金项目: 国家药典委药品医疗器械审评审批制度改革项目(ZG2017-4-01、ZG2018-7-01)、国家科技重大专项(2017ZX09101001)、国家自然科学基金面上项目(81872819、81573379)、中国药科大学双一流建设创新团队(CPU2018GY26)

作者简介: 高 谐(1995—), 男, 硕士研究生, 专业方向: 工业药学。

通信联系人: 丁 杨(1987—), 男, 博士, 副教授, 从事微粒制剂研发与产业化, 如(前体)脂质体、(纳米)混悬剂、脂质复合纳米药物的研究; 脂蛋白纳米靶向载体及其给药系统的研究; 新型生物医学材料及多功能纳米诊疗制剂的开发及应用。

Tel: 13913882339

E-mail: dydszyzf@163.com

周建平(1960—), 男, 博士, 教授, 从事缓控释和速释给药系统新技术, 特别是脂质体、高聚物胶束、纳米药物等靶向给药系统与抗肿瘤活性载体领域的研究。

Tel: 025-83271102

E-mail: zhoujianp60@163.com

注射剂给药起效迅速、剂量精准, 可避免首过效应, 直接越过皮肤、胃肠道等生理屏障。然而, 注射剂常用辅料如 Tween-80、依地酸二钠、聚乙烯吡咯烷酮等在临床应用中易引起溶血、血钙浓度下降、凝血障碍、肾毒性增强等严重不良反应, 安全性欠佳^[1]。为提高注射剂的安全性和功能性, 以高生物相容性的甘油酯类、脂肪酸类、类固醇类、磷脂类等天然或合成脂质为基材包载药物, 所形成的纳米尺寸的脂质纳米注射剂(lipid nanoinjection)受到越来越多的研究关注。

1 脂质纳米注射剂的优势

1.1 多药物荷载、高生物相容性

全球上市药品中约 40% 为生物药剂学分类系统

(BCS) II类或IV类药物, 其中处于研发阶段的候选药物高达 90%。BCS II类或IV类药物存在溶解性或渗透性缺陷, 通过加入增溶剂或制成可溶性盐等常规增溶方法提高的溶解性有限, 依然会有溶血、药物析出等安全性和稳定性问题。脂质纳米注射剂通过将难溶性药物以包裹形式负载于脂质纳米结构内或通过与药物共价缀合形成药-脂复合物, 增加药物溶解度, 提高药物稳定性, 且脂质结构在体内可降解, 安全性较高^[2]。

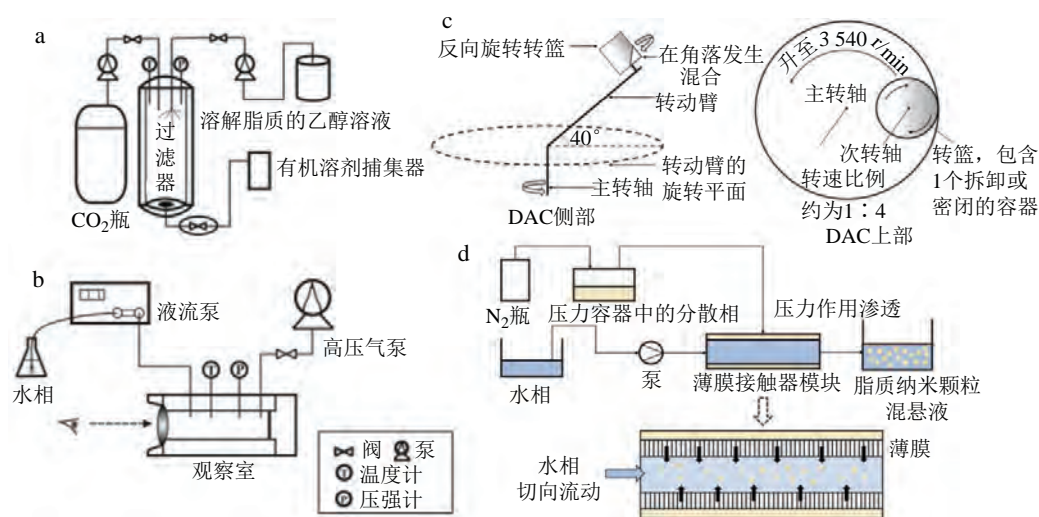
1.2 高效靶向

基于脂质表面的功能性修饰和粒径控制, 脂质纳米注射剂可提高药物的体内靶向效率。依靠机体器官对不同大小微粒的阻留能力, 脂质纳米注射剂在体内具有被动靶向性能; 未修饰脂质纳米粒在体液循环中经过调理作用, 大部分被巨噬细胞吞噬并富集于肝(60%~90%)、脾(2%~10%)和肺(3%~10%)等器官; 粒径小于 50 nm 的脂质纳米粒更易进入骨髓。同时, 脂质纳米注射剂的脂质表面可修饰归巢肽、膜蛋白、糖等在体内具有相关受体的配体, 引导含药脂质纳米颗粒主动靶向至特定部位, 提高药物在病灶区的浓度。

1.3 可批量化生产

脂质纳米注射剂的制备技术具有简便易行、易

放大生产等特点^[3]。多种方法均被开发用于批量化生产脂质纳米注射剂(图1), 动态高压微射流(dynamic high pressure microfluidization, DHPM)法通过高压射流、撞击流技术, 利用高压将脂质流体转运至振荡反应器中, 经微孔道剪切并分散成多股高速微流体后于撞击腔内高速撞击, 同时借助振荡芯片在高速撞击过程中产生的高频超声波乳化、均质脂质流体。目前已有的批量化生产型 DHPM 设备如下: 美国 Microfluidics 公司 ACP 2000 型微射流均质机, 可达 20~200 L/h 脂质流体处理量; 加拿大 Avestin 公司 EmulsiFlex C1000 型微射流均质机, 可达 1 000 L/h 脂质流体处理量, 同时配有在线过滤挤出装置, 可实现最低 50 nm 脂质颗粒的均质和挤出。此外, 超临界流体(supercritical fluid, SF)法借助具有近似气体黏度与扩散系数, 或近似液体流体密度与溶剂化能力的超临界气体萃取脂质后, 过饱和并沉淀形成脂质纳米颗粒; 双不对称离心(dual asymmetric centrifugation, DAC)法采用双离心转轴, 通过二次重叠转动提高脂质内部的均质化, 形成高度浓缩的脂质分散体系; 薄膜接触器(membrane contactor, MC)法采用包裹纳米孔径薄膜的中空纤维管路作为水相/油相接触区, 溶有脂质的有机溶液经纳米孔径薄膜渗透进入水相, 形成



a: 超临界反溶剂法, b: 超临界逆相蒸发法, c: 双不对称离心法, d: 薄膜接触器法

图1 脂质纳米注射剂制备技术原理图

Fig.1 Schematic Diagrams of Preparation Methods for Lipid Nano-injections

2 分类及研究现状

2.1 纳米脂质体

全球范围内已有 10 余种注射用脂质体产品获批上市，其中多为抗真菌类药物和细胞毒类抗肿瘤药物，如两性霉素 B、紫杉醇、多柔比星

等。1990 年，全球首款纳米脂质体注射剂产品 AmBisome 两性霉素 B 注射用脂质体冻干粉（美国 NeXstar 公司）上市，是以静电作用将两性霉素 B 结合于脂质双分子膜上，减缓两性霉素 B 释放，降低两性霉素 B 的肾毒性。1995 年，FDA 批准 Sequus Pharmaceuticals 公司生产多柔比星注射用脂质体 Doxil 用于晚期卵巢癌治疗，并批准其用于治疗卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤等。Doxil 是以二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇 2000 (DSPE-mPEG2000) 为氢化大豆磷脂 (HSPC) 表面修饰物，在脂质体表面形成凝胶层，并减少多柔比星泄露，实现药物的缓慢释放，同时能避免被网状内皮系统 (reticuloendothelial system, RES) 识别并清除，但临床结果表明 PEG 化使脂质体的皮肤毒性异常升高，用药患者易致“手足综合征”。为减轻这一不良反应，Elan Pharmaceuticals 公司开发了非 PEG 修饰的多柔比星枸橼酸盐脂质体注射剂 Myocet，于 2000 年获 EMA 批准上市。Myocet 粒径分布在

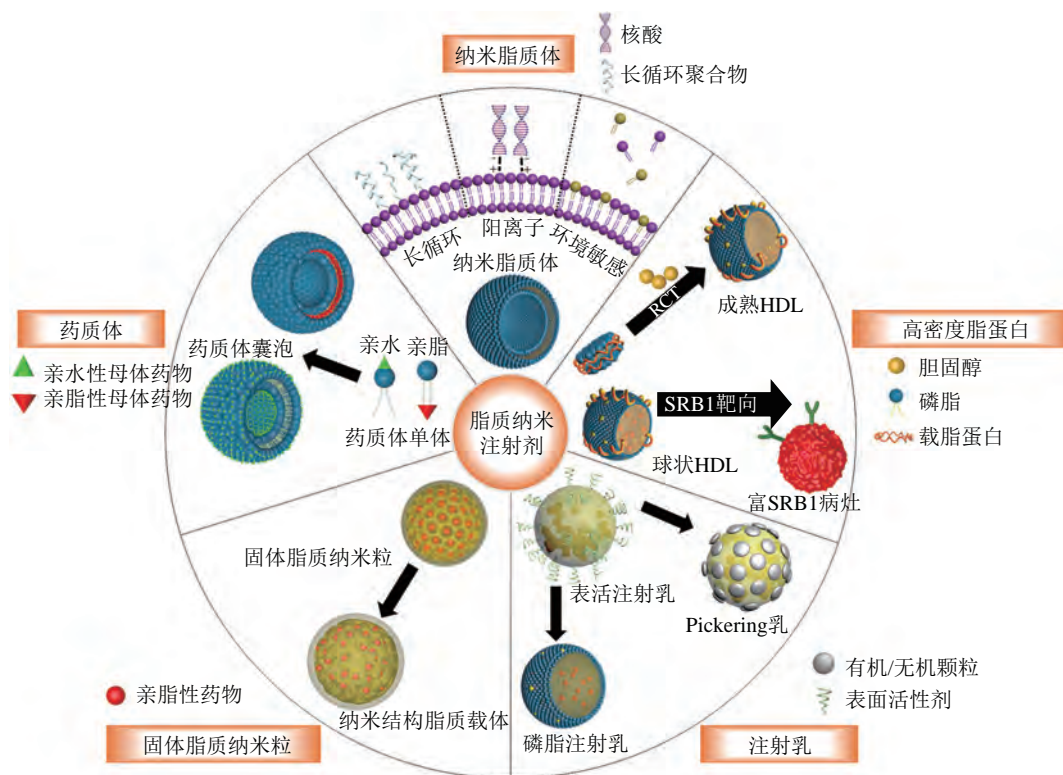


Fig.2 Classification and Structural Diagrams of Lipid Nanoinjections

150 ~ 250 nm, 体内经单核吞噬细胞系统(mononuclear phagocyte system, MPS) 识别并捕获, 缓慢释放药物, 但不具有增强的渗透和滞留(EPR)效应, 肿瘤靶向能力弱于Doxil。

此外, 美国Pacira Pharmaceuticals公司开发了DepoFoam™缓释多囊脂质体制备技术, 通过脂质层包裹多个单囊脂质体形成多囊颗粒, 并通过双层膜将脂质体内部空间分割成许多小室以减少药物泄露, 药物以小室为单位由外层小室逐层缓慢释放, 提高了缓释效果, 多用于延长镇痛、麻醉类药物的

药效。阿糖胞苷多囊脂质体DepoCyt将肿瘤性脑膜炎患者用药次数由2日1次减少为2周1次, 有效改善了患者用药顺应性; 硫酸吗啡多囊脂质体DepoDur用于术后镇痛, 单次硬脑膜外注射给药后镇痛时长可达48 h, 无需置留导管, 有效改善了患者顺应性; 布比卡因多囊脂质体Exparel用于手术部位术后镇痛, 药物释放时间可延长达72 h^[4]。

2.1.1 阳离子脂质体

核酸疗法作为调节细胞特定基因表达以控制功能蛋白水平的新型治疗策略而受到广泛关注, 但质

表1 全球范围内获批销售和国内批准临床研究的脂质体
Tab.1 Liposomes Approved for Sale Worldwide and Clinic Trials Domestic

药物名	商品名	公司	适应证	状态(截至2019-07-30)	获批上市/临床时间
两性霉素B	AmBisome	NeXstar	真菌感染	已上市	1990-08-11
	锋克松	上海上药新亚	真菌感染	已上市	2003-08-27
	-	北京泰德	真菌感染	临床I期	2012-05-23
	-	石药集团	真菌感染	临床I期	2016-08-12
	-	台湾东洋	真菌感染	临床I期	2017-05-05
多柔比星	Doxil	Alza	卵巢癌、卡波西肉瘤、骨髓瘤	已上市	1995-11-17
	Myocet	Elan Pharmaceuticals	乳腺癌	已上市	2000-07-13
	里葆多	上海复旦张江	卡波西肉瘤	已上市	2005-12-08
	多美素	石药中奇	卡波西肉瘤, 卵巢癌	已上市	2008-12-09
	立幸	常州金远	卡波西肉瘤	已上市	2011-02-23
	-	Celsion	肝细胞癌	临床III期	2015-12-15
柔红霉素	DaunoXome	NeXstar	卡波西肉瘤	已上市	1996-04-08
阿糖胞苷	DepoCyt	Pacira	恶性淋巴瘤	已上市	1999-04-01
硫酸吗啡	DepoDur	Pacira	术后疼痛	已上市	2004-05-18
紫杉醇	力朴素	绿叶思科	卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌	已上市	2007-03-04
	-	南京优科	乳腺癌	临床	2015-07-21
	-	石药集团	非小细胞肺癌	临床III期	2015-09-29
	-	上海天汇	卵巢癌、乳腺癌、肺小细胞癌	临床I期	2006-09-06
米伐木肽	Mepact	Takeda	骨肉瘤	已上市	2009-03-06
米伐木肽钠	-	武田制药	骨肉瘤	临床	2013-04-01
布比卡因	Exparel	Pacira	术后疼痛	已上市	2011-10-28
长春新碱	Marqibo	Spectrum	急性髓细胞性白血病, 黑色素瘤癌	已上市	2012-08-09
	-	上海复旦张江	急性髓细胞性白血病	临床	2009-03-09
凝血因子VIII	NecLip-pdF VIII	RecoLy	血友病	已上市	2012-07-08
伊立替康	Onivyde	Ipsen	转移性上皮膀胱癌	已上市	2015-10-22
	-	恒瑞医药	胰腺癌	临床III期	2013-09-21
	-	齐鲁制药	实体瘤	临床I期	2016-08-23
	-	江苏奥赛康	实体瘤	临床	2017-02-13
	-	绿叶制药	晚期实体肿瘤	临床I期	2017-03-31
	-	科伦药业	晚期实体肿瘤	临床I期	2017-03-31
	-	海正药业	实体瘤	临床	2017-06-20
	-	上海景峰	晚期大肠癌	临床I期	2017-09-07
阿糖胞苷/柔红霉素	Vyxeos	Jazz Pharmaceuticals	急性粒细胞白血病	已上市	2018-08-03
patisiran(siRNA)	Onpatro	Alnylam	hATTR诱发的周围多发性神经疾病	已上市	2018-08-10
前列地尔	-	现代制药	下肢动脉硬化闭塞症	临床	2009-10-21
	-	石药集团	下肢动脉硬化闭塞症	临床I期	2016-09-01
和厚朴酚	-	成都金瑞	晚期非小细胞肺癌	临床I期	2016-05-31

粒 DNA、小干扰 RNA 等核酸分子结构大且具有高负电荷, 极易在机体内降解, 无法发挥细胞内治疗作用。为提高核酸分子的递送效率, 开发了阳离子脂质体介导的核酸递送系统, 如美国 Alnylam 公司采用阳离子脂质 1,2- 二亚油醇基氧基 -N,N- 二甲基-3- 氨基丙烷 (Dlin-MC3-DMA), 中性脂质二硬脂酰基磷脂酰胆碱 (DSPC)、胆固醇、1- 甲氧基聚乙二醇 2000-2,3- 二肉豆蔻酰甘油 (PEG2000-C-DMG), 以微射流混合技术制备的 patisiran siRNA 阳离子脂质体产品 Onpattro[®], 于 2018 年被批准上市, 是首例小干扰 RNA 核酸药物产品。

阳离子脂质体主要由阳离子亲水脂质与中性脂质组成, 脂质的结构和性质会影响核酸转染效率, 包括酰基链不饱和度、醚键引入和氨基功能团 pK_a 值等^[5]。其中, 阳离子脂质通过静电作用携带核酸, 中性脂质通过功能化作为辅助稳定剂, 提高转染能力或维持系统稳定性, 如阳离子脂质体中二油酰磷脂酰乙醇胺 (DOPE) 内吞入胞后参与内涵体逃逸过程, 防止核酸降解; 胆固醇通过插入脂质双层提高脂质纳米粒的刚性, 维持空间结构稳定性。目前, 研究者分别针对阳离子脂质体实施了靶向配体修饰、核酸与化学药共递送等方面的前沿研究。Jiang 等通过 RGD 肽修饰多柔比星阳离子脂质体, 显著沉默了 P- 糖蛋白, 抑制人乳腺癌 (MCF7/A) 细胞的外排过程, 提高药物转运至胞内的递送效率^[6]; Shim 等将骨髓细胞白血病蛋白 1 (Mcl-1)-siRNA 与蛋白脱乙酰酶抑制剂伏立诺他共载于以三烯酰基油酰胺 (trilysinoyl oleylamide, TLO) 为脂质基质的 PEG 化阳离子脂质中; 相较于 Mcl-1-siRNA 或伏立诺他的单载阳离子脂质体, 共载脂质体的肿瘤抑制效果明显增强^[7]。阳离子脂质体作为成功实现核酸药物递送的纳米载体, 目前已被美国癌症协会批准为临床核酸治疗第一方案。基于阳离子脂质体能稳定负载核酸药物和易于修饰等特性, 更多高效的核酸阳离子脂质体产品有望被研发和应用。

2.1.2 长循环脂质体

基于 Doxil 的正面临床研究结果 (脂质体表面插入 DSPE-mPEG2000 形成的凝胶外层可保护脂质

体不被血液中的调理素识别, 并在体循环中长时间滞留, 显著提高了疗效), 大量 PEG 化长循环脂质体载体被研究开发。然而相关研究表明, 重复注射 PEG 化脂质体后脾脏产生抗 -PEG IgM, 这一血清因子可选择性地与长循环脂质体表面的 PEG 结合, 激活补体系统导致补体 C3 片段对脂质体的调理作用, 增强肝脏 Kupffer 细胞对脂质体摄取, 引发“加速血液清除”(accelerated blood clearance, ABC) 效应。继而, PEG 酯化修饰、替代聚合物等研究被尝试去降低长循环脂质体的 ABC 效应。Xu 等合成了 2 种单酯键连接的 PEG- 脂质衍生物甲氧基 PEG-胆固醇甲基碳酸酯 (mPEG-CHMC) 和甲氧基 PEG-胆固醇半琥珀酸酯 (mPEG-CHEMS), 混合组装的 PEG- 修饰脂质体囊泡在血液内可形成 PEG 凝胶层, 延长体循环时间, 同时酯化 PEG 可经酯酶作用断裂, 使 PEG 从脂质体表面解离, 降低 PEG 激活补体的调理作用, 减少肝脏 Kupffer 细胞对其摄取, 减小 ABC 效应^[8]; Ishihara 等证实聚 (N- 乙烯基-2- 吡咯烷酮) (PVP) 修饰的纳米粒具有近似、但弱于 PEG 的长循环作用, 给药后机体未产生抗 -PVP IgM, 不会产生 ABC 效应^[9]。

长循环脂质体的出现改善了传统脂质体注射入体后引起的肝、脾等器官蓄积效应, 有效降低了脂质体的毒性, 延长了作用时间, 但临床结果却表明现有的长循环脂质体产品存在皮肤毒性异常升高、多次注射体内消除加快等问题, 因此高安全性和有效性的长循环脂质体还需进一步研究。

2.1.3 微环境敏感脂质体

随着新型纳米载体材料的兴起, 通过体内 pH、酶等微环境变化, 或光、热效应等物理条件的控制, 在特定部位响应性释药的脂质体制剂被广泛研究和报道。温度敏感脂质体材料通常采用二棕榈酰磷脂酰胆碱 (DPPC)、HSPC、1- 肉豆蔻酰基-2- 棕榈酰基卵磷脂 (MPPC)、1- 肉豆蔻酰基-2- 硬脂酰基卵磷脂 (MSPC) 等温敏磷脂, 脂质膜在达到特定相变温度 (T_m) 后表面特性发生变化, 产生“致孔”效应, 促进药物在加热部位的释放; 同时, 局部加热可增大组织血流量, 增强血管通透性, 提高药物在加热

部位被细胞摄取的能力。de Matos 等制备了细胞毒蛋白 ML-1 温敏脂质体, 温敏脂质 DPPC 在 42 °C 发生凝胶-液晶相转变, 产生脂质双层缺陷, 从而加速 ML-1 在肿瘤加热部位的释放^[10]。此外, 温敏聚合物如聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)等用于脂质体温敏改造的研究被广泛报道, 温敏聚合物在常温条件下嵌入脂质膜, 当达到 T_m 后温敏聚合物由亲水性转变为疏水性, 脱离脂质膜并在脂质膜产生孔隙以释放药物。

光敏感脂质体的脂层中嵌入了具有光敏基团的聚合物, 在特定光照条件下, 光敏基团发生一系列物理或化学变化, 改变载体的稳定性, 从而调控药物释放。该类光触发过程主要分为光异构、光聚合、光氧化和光热。光异构基于光敏基团双键在光照射时的构象转变, 如偶氮苯分为非平面顺式构型和平面反式构型, 在紫外光照射下引起的反式构型转换会破坏偶氮苯胶束结构, 进而释放药物; 光聚合是在自由基引发剂存在条件下通过光照射引起光敏聚合物的聚合, 如甲基丙烯酸酯化的磷脂酰胆碱经 254 nm 波长的光照射可引发脂质均聚, 使双分子层收缩后释放药物; 光氧化基于光敏剂经适当波长光照射后能产生单线态的氧化脂质膜的原理, 释放药物并杀伤局部细胞, 如酞菁锌在有氧环境下经 350 nm 波长的光照射后产生单线态氧, 引发磷脂乙烯基醚键的光氧化, 导致脂质膜融合和药物释放; 光热则借助金纳米粒等光热粒子在光照条件下迅速吸收光能并转换为热能传递至周边膜脂的特征, 触发脂质体结构的热变化, 进而释放药物。

pH 敏感脂质体主要通过弱酸性或弱碱性聚合物中含有的质子给予体或接受体的可电离部分, 在 pH 条件变化后丢失或接受质子, 从而促使聚合物粒子聚集或溶解, 进而改变脂质层结构并释放药物。聚丙烯酸、聚(4-乙烯基吡啶)等通过与胆甾醇半琥珀酸酯(CHEMS)或二硬脂酰磷脂酰甘油(DSPG)等反应进行酯化修饰后再嵌入脂质层, 就能引导脂质体随 pH 变化而释放药物。研究表明, 基于肿瘤和正常组织的 pH 差异, pH 敏感脂质体可用于抗肿瘤药物的靶向递送, Yuba 等在 PEG 修饰

的蛋黄磷脂酰胆碱脂质体表面插入合成的 pH 敏感材料——双硬脂酰磷脂酰乙醇胺修饰的 2-羧基环己烷-1-羧化聚缩水甘油(ChexPG-PE), 所得的修饰脂质体在肿瘤部位的摄取效率为非 ChexPG-PE 修饰脂质体的 2.5 倍^[11]。

借助肿瘤细胞中高表达的磷脂酶 A2、组织蛋白酶和基质金属蛋白酶(MMP)等酶的特异性酶解作用, 酶敏感脂质体可靶向释放药物至肿瘤部位。Ji 等开发了 1 种基质金属酶-2(MMP-2)响应型 β -环糊精修饰脂质体, 经胰腺肿瘤部位 MMP-2 切割后分解为 2 个部分^[12]: 一部分为包载抗纤维化药物吡非尼酮的 β -环糊精包合物, 在肿瘤基质中抑制胰腺星状细胞 I 型胶原和转化生长因子- β 的表达, 下调纤维化; 另一部分为包载化学药吉西他滨的 RGD 肽修饰脂质体, 通过 RGD 靶向至胰腺肿瘤细胞, 递送抗肿瘤药物。

目前, 诸多环境敏感型脂质体尚处于临床前研究阶段, 并展现出优异的靶向药物递释能力, 具有良好的应用前景。然而, 机体微环境变化存在个体差异, 且环境敏感脂质体的响应范围相对较宽, 在体内无法准确触控, 还需进一步研究才能实现更精准的微环境敏感释药。

2.2 注射乳

注射乳(emulsion injection)由水相、油相、表面活性剂和助表面活性剂组成。注射乳始于营养型静脉注射乳剂的研发, 通过乳化过程将脂溶性营养物质分散于水相中, 可安全、高效递送而吸收。随着疏水性药物的临床治疗需求增加, 注射乳也被广泛运用于其他药物的静脉给药。

1975 年 FDA 批准 Intralipid 上市以来, 全球范围内已有多个静脉注射乳剂上市, 包括各类营养乳和载药乳(表 2)。目前, 以注射乳剂型上市的药物主要分为难溶性药物或营养液, 如鸦胆子具有抗大肠癌、胰腺癌、乳腺癌等的广谱抗肿瘤作用, 可作用于 P-糖蛋白、逆转肿瘤的多药耐药性, 但极差的水溶性一度限制其临床应用。沈阳药科大学以油酸、亚油酸、硬脂酸、软脂酸、花生烯酸、大豆磷脂、甘油为油相基质制备了鸦胆子油乳注射液, 并

于1987年在国内上市,有效突破了药物低溶解性的临床应用瓶颈。1966年报道全氟化碳(PFC)可作为液体呼吸介质,具有良好的呼吸气体运载能力,能可逆地快速溶解和释放氧气与二氧化碳,利用液体通气技术可取代气体在肺内进行高效率的氧气和二氧化碳交换,用于早产儿呼吸困难、急性呼吸衰竭的治疗。PFC的高携氧能力有望作为血液替代品应用于创伤、失血性休克、贫血等治疗,但由于溶解性差,静脉注射会引起肺栓塞等安全性问题。日本绿十字公司研制了具有类似血浆特性的PFC静脉注射乳Fluosol-Da,1989年获FDA批准上市,是临床广泛应用的替代血浆。丙泊酚是临床上常用的麻醉镇痛药物,具有镇吐、恢复意识快速、嗜睡状态轻微等优点,但因其亲脂性较强、水溶性较差,药物递送困难,丙泊酚的原始剂型为1%母液加入至16%的聚氧乙烯蓖麻油中,临床结果表明,该原始剂型具有严重的疼痛和过敏反应,因此丙泊酚的临床使用受到限制;1989年,FDA批准英国AstraZeneca公司研制的丙泊酚静脉注射乳Diprivan上市,该处方以大豆油、甘油、蛋黄卵磷脂溶解丙泊酚后均质形成粒径约为200 nm的亚微乳,有效减轻了丙泊酚的不良反应,临床效果良好。肠外营养物质最早以促进机体吸收为目的被改造为注射乳剂型,作为1种安全的能量补给剂,静脉注

射脂肪乳Intralipid自在美国成功上市以来,已得到广泛应用,中链或长链甘油三酯注射乳和包载氨基酸或电解质的甘油三酯注射乳产品如Intralipid、Kabivenin、Clinolipid,均通过形成高度分散的脂质纳米颗粒加速机体吸收,用于术后恢复,临床应用十分广泛。

2.2.1 磷脂注射乳

磷脂是一类具有高生物相容性的表面活性剂,作为脂质纳米液滴稳定剂,能避免合成表面活性剂高温灭菌析出、过量可引起溶血和过敏等问题。磷脂的表面电性、链长与刚性对亚微乳界面张力的下降和Ostwald熟化的抑制作用有影响,合适的磷脂可以用作注射乳的稳定剂。如磷脂酰乙醇胺(PE)、磷脂酰肌醇(PI)、磷脂酸均为市售大豆磷脂的组分,它们的比例会影响大豆磷脂溶胀形成的脂质层的表面张力和厚度,从而影响大豆磷脂注射乳的稳定性;此外,磷脂的表面电性能显著影响电解质在脂质体内的稳定性,如负电性的磷脂酰丝氨酸可提高钠、钙离子在脂质中的含量。Nii等考察了不同链长($C_{12} \sim C_{18}$)以及不饱和度(0~2)的磷脂酰胆碱的乳化特性,结果表明链长增加会引起磷脂相转变温度升高,形成小粒径乳滴需要更高的外界能量,高不饱和度使磷脂在不饱和键处弯曲形成双层结构,柔性提高,降低了相转变温度^[13]。Kawaguchi等通

表2 全球范围内获批销售的注射乳

Tab.2 Injective Emulsion Approved for Sale Worldwide

药物名	商品名	开发商	适应证	获批时间
混合脂肪酸/甘油三酯	Intralipid	Fresenius	肠外营养	1975-10-07
全氟化碳	Fluosol-Da	日本绿十字	替代血液	1989-07-05
鸦胆子	鸦胆子油乳注射液	沈阳药科大学	大肠癌、胰腺癌、乳腺癌	1987-06-01
丙泊酚	Diprivan	AstraZeneca	麻醉	1989-10-02
地西泮	Diazemuls	B.Braun Melsungen AG	麻醉前镇静、抗癫痫持续状态	2000-08-07
依托咪酯	Etomidate	B.Braun Melsungen AG	麻醉	2000-08-07
氟比洛芬酯	Ropion	Kaken Pharma	术后疼痛、抗炎	2004-09-29
紫杉醇	AbraXane	American Pharmaceutical Partners And American BioScience (APP/AB)	转移性乳腺癌	2005-01-07
前列地尔	Alyprost	Fuji Pharma	微循环血栓	2005-05-01
地塞米松	Limethason	Mitsubishi Pharma	过敏性与自身免疫性炎症	2005-09-15
氯维地平	Cleviprex	The Medicines Company	高血压	2008-08-01
多氨基酸/电解质	Kabivenin	Fresenius Kabi Deutschland GmbH	肠外营养	2014-08-25
阿瑞匹坦	Cinvnti	Heron	化疗引起的呕吐	2017-11-09
甘油三酯混合物	Clinolipid	Baxter	肠外营养	2018-10-06

过比较疏水尾链分别为 C_8/C_{18} 、 C_{18}/C_{18} 、 C_0/C_{18} 的饱和脂肪酸链磷脂酰胆碱 (PC-LM)、磷脂酰胆碱 (PC) 和溶血磷脂酰胆碱 (LPC) 的成乳稳定性, 考察疏水尾链链长对助乳化作用的影响, 结果表明以中长链脂肪酸为疏水尾的磷脂作为乳化剂时可提高注射乳稳定性, 减少药物泄露和破乳现象的发生^[14]。

2.2.2 Pickering 乳液

Pickering 乳液是一类由体内可降解的有机或无机颗粒物作为稳定剂的乳液, 颗粒物包括二氧化硅、金属、聚合物、纤维素、蛋白等。颗粒物之间的团聚特性使 Pickering 乳液具有可能长达数年的稳定性, 且不同颗粒物具有各异的油水亲和能力, 可被应用于不同的水相-油相组合, 起到乳化与稳定作用。多种环境响应型材料被用于研制 Pickering 乳液, 通过 pH、光、磁场等条件触发颗粒发生物理或化学性能转变, 破坏油-水界面、释放药物。部分生物相容性材料富含的胺、羟基、羧基等 pH 敏感基团被用于 pH 触发型的交联或解离, 从而改变 Pickering 乳液体系的稳定性, 如壳聚糖、大豆肽、木质素、海藻酸等^[15]。光敏感材料经光照会引起构象变化, 导致颗粒的亲疏水性变化, 触发乳液反转, 如螺吡喃、二氧化钛、Stenhouse 加合物供-受体 (DASA) 功能化二氧化硅等^[16]。磁响应材料可经外磁场引导而在体内移动, 利用磁场靶向来引导乳液定点释放药物, 如氧化铁、改性石墨烯等^[17]。

2.3 固体脂质纳米粒

固体脂质纳米粒 (solid lipid nanoparticle, SLN) 以饱和脂肪酸甘油酯、硬脂酸等高熔点固态脂质为基质, 代替 o/w 型的液体脂质, 包载药物并以固体纳米粒形态分散于水相。SLN 具有良好的结构稳定性和缓释能力, 且固体脂质具有优良的生物相容性、可体内降解、无蓄积毒性。因此, SLN 被认为是低毒或无毒的替代品, 具有临床应用前景。

2.3.1 药物荷载和释放行为

SLN 因结构稳定性高、药物缓释效果明显等特点被广泛研究, 根据药物在固相脂质中的分布, 可判断 SLN 中药物的荷载特性和释放行为。Mueller 等通过亲水性药物丁卡因和疏水性药物依托度酸

构建 SLN 载药模型, 验证药物以分子形式分散于固体脂质中、或在冷却时由于沉淀速度差异富集于脂质外壳或脂质核心^[18]。Rosiaux 等报道药物以 Fickian 扩散形式从固体脂质基质中释放, 介质溶解药物并在固体脂质中形成多孔网络, 剩余药物从孔道中缓慢溶解于介质中^[19]。Vyas 等通过将苯丙氨酸 (PA) 偶联 SLN, 包载非核苷逆转录酶抑制剂依法韦仑 (EFV) 制备而得 EFV-PA-SLN, 该 SLN 经靶向入脑后能使 EFV 持续释放 24 h 以上, 具有长效缓释作用^[20]。

2.3.2 脑渗透定向递送

脑胶质瘤、缺血性中风等中枢神经系统疾病的靶向治疗受血脑屏障 (BBB) 严重阻碍, SLN 作为 1 种高生物相容性的脑靶向载体, 固体脂质能增强与脑毛细血管的黏附作用, 通过内皮细胞转胞吞途径入脑; 而表面活性剂 (如聚山梨酯等) 能促进内皮细胞膜脂质溶解, 抑制 P-糖蛋白外排^[21]。Battaglia 等建立了永生化人脑微血管内皮细胞 (hCMEC/D3) 单层细胞 BBB 模型, 考察游离多柔比星及其 SLN 的渗透能力, 结果表明 SLN 有效提高了多柔比星对 hCMEC/D3 细胞层的渗透效率^[22]; Göppert 等通过考察 SLN 的蛋白质吸附能力, 证实 SLN 对不同载脂蛋白亚型 (如 ApoE、ApoA-I 等) 具有强吸附功能, SLN 静注后通过 ApoE 的吸附和介导增加脑内药物蓄积量^[23]。

2.3.3 混合脂质提高药物荷载量

由于固体脂质的理化特性, 载药量低是 SLN 的主要应用缺陷。固态脂质包载药物能力的决定性因素包括: 药物在熔化脂质中的溶解度、熔融态的药物和脂质之间的混溶性、固态脂质基质的理化稳定性以及脂质基质的多态性。一般而言, 长链脂肪酸的晶型转变速度较短链脂肪酸慢, 长期贮存时纳米脂质的构型变化能够放大纳米空间缺陷, 提升 SLN 载药量; 体内注射后通过环境条件 (温度变化、水分损失等) 触发脂质发生构型转变, 可导致包封药物泄漏释放。此过程中, 高度结晶脂质如一元酸甘油三酯等, 易导致药物排出; 而复杂脂质如不同链长甘油酯混合脂质等, 由于晶体结构存在缺陷,

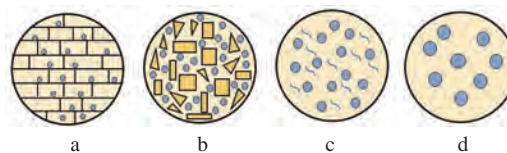
能够容纳更多药物。

第二代 SLN 以熔点不同的固液脂质混合物为基质包载药物,称为纳米结构脂质载体 (nanostructured lipid carrier, NLC)。液体脂质通过扰乱固体脂质规则的晶格结构,提高不规则晶型比例,增大纳米粒的空间容量,继而提高载药能力。NLC 可分为 3 种类型 (图 3): (1) 非完全晶型:通过液态脂质替换部分固态脂质,促使脂质晶核产生缺陷;(2) 无晶型:液体脂质在凝固和贮存后倾向于维持 α 构型,诱导形成无定形固体脂质内核;(3) 复合型:药物以溶解状态分散于液态脂质纳米液滴中,而脂质液滴均匀分散在固态脂质核心中^[24]。NLC 中掺入的液体脂质可提高脂质纳米粒的药物负载性能,降低晶型转变诱导的药物外排,维持脑靶向和长效缓释能力。Souto 等通过热熔均质技术制备了包载克霉唑的 SLN 和 NLC,考察了液体脂质辛酸/癸酸甘油三酯对纳米粒稳定性和体外释药行为的影响,结果证实 NLC 的包封率较 SLN 提高了 10%,于 20 °C 放置 21 d 的 NLC 和 SLN 的药物泄漏率分别为 5% 和 14%;而且 NLC 的 24 h 释药率为 27%,具有良好的缓释效果^[25]。Cavalli 等以三棕榈酸甘油酯、大豆磷脂、胆固醇琥珀酸单酯为脂质材料制备的紫杉醇-SLN,在体外呈零级释放,2 h 释药率约 3.5%,静脉注射 20 ~ 40 ml 可维持近 1 个月有效治疗浓度^[26]。Kreuter 等验证了 NLC 静脉注射后能被血浆蛋白 ApoE 吸附,脂化后的 ApoE 能特异性结合脑内 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$),提高 NLC 的脑内摄取,为 NLC 提供脑靶向的续航能力^[27]。

2.4 药质体

药质体 (pharmacosomes, PS) 是一类将药物与脂质分子共价结合后分散于水中形成胶体分散体系的脂质纳米注射剂。药物的活性基团 (羧基、氨基和羟基等) 与脂质分子共价连接,例如具有羧基或磷酸基的药物可以在没有间隔链的情况下酯化,具有羟基或胺基的药物可通过间隔链基团酯化,合成的两亲性前药在水环境下能自组装形成具有单层或多层脂质分子层的纳米囊泡。

不同于其他脂质纳米注射剂,药质体中的药物



a: SLN, 有完美的晶格结构,在脂质核心中容纳药物的空间较少;b: 非完全晶型 NLC,晶格结构不完美,脂质核心中具有更多容纳药物的空间,并能减少药物排出;c: 无晶型或无定形 NLC,固体脂质和液体脂质共同形成无定形核心,不发生结晶且药物能更多地被保留在无定形核心中;d: 复合型 NLC,在液体脂质中溶解度更高的药物以溶解状态存在于液体脂质液滴内并均匀分布在固体脂质核心中

图 3 NLC 的 3 种载药模型及其与 SLN 的对比

Fig.3 Three Incorporation Models of NLC and the Comparison of SLN and NLC

既为活性成分又为载体。药物通过固定配比与脂质高效率地共价结合,在体内经水解酶降解、释放。以这一方式荷载亲水性药物,能减少药物泄露,是亲水性药物荷载的有效剂型,如核苷类似物吉西他滨 (GEM) 由于脱氨作用和强亲水性,生物半衰期短且胞内递送效率低,易产生耐药性,硬脂酸、月桂酸、角鲨烯等脂质均可与 GEM 结合制备 PS,提高稳定性和治疗效果^[28]。

2.4.1 磷脂基药质体

磷脂是一类亚型丰富的两亲性脂质,与母体药物共价结合后在体内可经磷脂酶 A_2 水解释放药物。PC 和磷脂酰甘油 (PG) 被广泛研究用于 PS 制备,多数化学药和核酸等均能与 PC 或 PG 结合形成磷脂基药质体,提高其溶解度和释放效率。Samdani 等将非甾体抗炎药双氯芬酸与 PC 共孵育制备双氯芬酸磷脂前药,包封率为 96.2%,磷脂前药使双氯芬酸溶解度由 10.5 $\mu\text{g/ml}$ 提高至 22.1 $\mu\text{g/ml}$,且前药的 10 h 释放率达 87.8%,而游离双氯芬酸为 60.4%^[29]; Itojima 等将二肉豆蔻酰-5'-磷脂酰胞苷与二肉豆蔻酰-5'-磷脂酰肌氨酸、二癸酰-5'-磷脂酰肌氨酸、二辛酰-5'-磷脂酰肌氨酸等磷脂基质自组装形成磷脂-核苷缀合物,观察到磷脂-核苷呈现不同的螺旋状且螺旋形态影响其自组装能力^[30]。

2.4.2 非磷脂基药质体

PS 属于热力学不稳定的胶体体系,温度、离

子强度、表面电荷等因素均影响囊泡体聚集, 导致 PS 融合和沉淀, 影响制剂稳定性。磷脂在放置过程中因氧化和水解导致 PS 稳定性下降, 是限制磷脂基药质体发展的主要因素^[31]。研究者利用脂肪酰基衍生物、脂肪醇衍生物、胆固醇基衍生物等脂质设计 PS, 以提高其稳定性(图 4)。Du 等通过磷酸基键合, 将胆固醇与抗病毒药物齐多夫定缀合制备了两亲性前药 5'-胆甾醇-乙基-磷酸基齐多夫定(CEPZ), CEPZ 在小鼠、大鼠、猴血浆中的 $t_{1/2}$ 分别为 68.6、257 和 365 h, 具有较高的血浆稳定性^[32]。Mikhalin 等利用肉豆蔻酸、棕榈酸与有丝分裂抑制剂二氢吡啶并吡唑形成体内可被羧酸酯酶水解释放的脂质前药, 而棕榈酸基前药 DPP-C16 的自组装囊泡于 4 °C 可稳定放置 6 个月^[33]。

2.5 脂蛋白

脂蛋白(lipoproteins)是广义脂质体微粒, 是由载脂蛋白、游离胆固醇的磷脂单层和非极性脂质核心组成的内源性生物大分子。脂蛋白根据密度大小可分为乳糜微粒(chylomicrons, CM)、极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)和高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)。不同脂蛋白亚型具有粒径、脂质组成、载脂蛋白种类间差异, 在机体内的脂质转运过程中发挥着不同作用(表 3)。其中, CM 将外源性甘油三酯与胆固醇转运至全身组织; VLDL 将糖转变生成的内源性甘油三酯与胆固醇转运至肝外组织; LDL 将肝生成的内源性胆固醇转运至全身组织; HDL 将肝外组织的多余胆固醇逆向转运至肝脏。脂蛋白纳米药物是基于脂质代谢和转运功能、两亲性结构形成的药物-载体一体化递送系统。

HDL 是所有血浆脂蛋白中体积最小、密度最高的脂蛋白, 粒径为 5 ~ 12 nm, 参与肝外组织至肝脏的胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)和胆固醇酯至类固醇生成组织的转运。新生盘状 HDL 在肝、小肠合成后经外周细胞膜 ATP-结合盒转运体 1(ABCA1)/ATP 结合盒转运体 G1(ABCG1)介导捕获大量胆固醇进入磷脂层内并形成成熟的球状 HDL, 最终转移至肝脏清除、水解成小 HDL 颗粒^[34]。基于 HDL 的纳米级尺寸和体内特有的 RCT 和清道夫受体 B1 型(SRB1)靶向性等内源性功能, 针对盘状 HDL、成熟 HDL 的脂质纳米注射剂的研究已成为热点。

2.5.1 基于盘状 HDL 的脂质纳米药物递送系统

RCT 过程伴随 HDL 由盘状至球状的生理转变过程, 新生盘状 pre- β HDL 在胆固醇捕获过程中不断增大, 最终充填磷脂单层后形成球状颗粒。盘状 pre- β HDL 的组成和结构简单, 呈条带状 ApoA-I 围绕的圆盘状脂质纳米结构, 组成成分为磷脂(73.8%)、ApoA-I(21.5%)和少量胆固醇与胆固醇酯。但 pre- β HDL 在体内直接参与胆固醇外流、胆固醇酯化及转运, 促进 50% 以上的胆固醇外流, 具有高效捕获脂质的能力。基于结构简单和高效清除胆固醇的特点, 盘状 pre- β HDL 在动脉粥样硬化等心血管疾病的治疗方面具有应用前景。

目前已有仿生型 pre- β HDL 制剂进入临床研究阶段(表 4)。产品 ETC-216 中的 ApoA-I 由于来源于生物工程, 受试者产生了胃肠道不良反应和机体谷草转氨酶升高的免疫反应症状。为改善 ETC-216 诱发的不良免疫症状, MDCO-216 更换了生物工程宿主细胞, 但临床结果表明宿主细胞的更换导致 ApoA-I 结构改变, 该制剂组的抗动脉粥样硬化活

表 3 4 类脂蛋白的特征

Tab.3 Characteristics of Four Classes of Lipoproteins

种类	粒径/nm	主要蛋白	表面组成(摩尔分数/%)			核心脂质(摩尔分数/%)	
			蛋白	磷脂	胆固醇	胆固醇酯	甘油三酯
CM	75~1 200	ApoB48	2	63	35	5	95
VLDL	30~80	ApoB100	2	55	43	24	76
LDL	18~25	ApoB100	2	58	42	19	81
HDL	5~12	ApoA-I ApoE	2	72	23	82	18



品 CSL-111 和 CSL-112 都是以人源提取的 ApoA-I 为原料。基于 CSL-111 高剂量组 (80 mg/kg) 在临床研究中出现血清谷丙转氨酶水平和胆红素水平自限性升高的现象, CSL 公司通过调整 ApoA-I 和大豆磷脂的比例研制了 CSL-112 产品, 目前正在进行临床 III 期研究。

2.5.2 基于成熟 HDL 的脂质纳米药物递送系统

2.5.2.1 球状 HDL 的多样药物荷载能力

球状 HDL 是 1 种广义的脂质纳米药物载体, 具有稳定的内疏水 - 外亲水的脂质壳核结构。球状 HDL 荷载药物的方式多样, 主要分为共价结合、核心包埋和脂质锚定 (图 5)。其中, 共价结合是将配体、小分子药物等修饰于磷脂亲水头基或载脂蛋白表面氨基酸残基上, 如 Zhang 等将巯基化表皮生长因子 (EGF) 与仿生 HDL 的马来酰亚胺功能化磷脂共价结合, 制备了表皮生长因子受体 (EGFR) 靶向的 HDL 颗粒, 提高了肿瘤细胞对 HDL 的摄取效率^[37]; 此外, ^{99m}Tc、二乙烯三胺五乙酸 (DTPA) 等造影剂也被报道可共价缀合于脂蛋白表面^[38]。核心包埋适用于疏水性药物, 可通过冷冻干燥或有机相萃取方法将疏水性药物与脂蛋白的脂质内核交换, 也可通过超声或胆酸盐透析方法包埋。紫杉醇、细菌叶绿素 *e*₆ 等疏水药物分子已被成功包埋于 HDL 内核中发挥治疗或成像作用^[39]。脂质锚定是通过非共价形式插入到 HDL 表面磷脂层内, 采用疏水修饰的缀合物嵌合于磷脂层, 药物端舒展于 HDL 表面, 常用疏水端包括胆固醇、合成磷脂 DSPE、造影剂 DTPA 等。本课题组通过 HDL 脂质锚定载药策略设计了 siRNA-Chol-HDL 和插入多柔比星的 AS1411 配体 Apt-CpG 的免疫 HDL (imHDL/Apt-CpG-DOX), 用于高效递送核酸和细胞毒药物^[40]。

2.5.2.2 球状 HDL 的肿瘤靶向和深层穿透性能

乳腺癌、卵巢癌等肿瘤细胞表面高水平表达 SRB1 受体, 以摄取胆固醇供细胞膜生成, 维持细胞的对数生长。球状 HDL 通过 ApoA-I 亲和于 SRB1 受体, 借此可实现肿瘤部位的药物高效靶向,

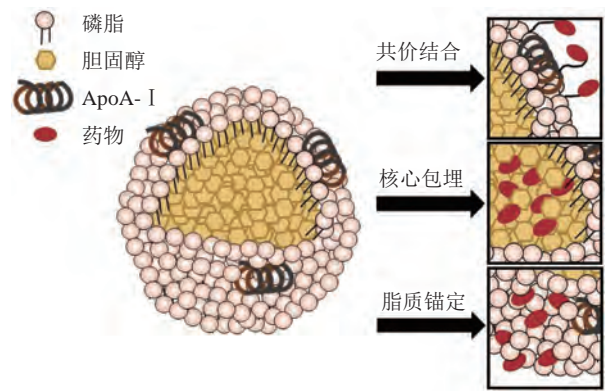


图 5 球状 HDL 的药物荷载方式

Fig.5 Drug Loading Patterns of Spherical HDL

增强抗肿瘤药效, 提高给药安全性^[41]。然而, 肿瘤胞外基质的胶原纤维会阻止粒径大于 40 nm 的物质渗透和扩散。为了提高药物在肿瘤部位的深层穿透能力, 需要合理控制脂质纳米注射剂的粒径。由于过小的粒径会导致脂质曲率增加, 使脂质纳米球的更多疏水部位暴露于水相中, 影响脂质纳米注射剂的稳定性; 而球状 HDL 磷脂表面的 α -螺旋结构载脂蛋白 ApoA-I 可克服弯曲磷脂的不稳定性, 并维持粒径在 5 ~ 12 nm, 提高对肿瘤的深层穿透能力^[42] (图 6)。

2.5.2.3 球状 HDL 的脑靶向和神经逆行转运功能

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是继心脑血管疾病、恶性肿瘤之后威胁老年人健康的第三大疾病, 脑内 A β 聚集和沉积是导致 AD 不断恶化的关键因素。HDL 具有针对 AD 病灶 A β 斑块的靶向和清除双重功能, 是用于 AD 病症治疗的优选药物和脂质载体^[43] (图 6)。载脂蛋白 ApoE 能够特异性地结合 A β , 促进 A β 的脑内降解和脑外清除, 改善 AD 病症^[44]; HDL 主蛋白 ApoA-I 可与脑毛

表 4 进入临床研究的 pre- β HDL 制剂

Tab.4 pre- β HDL Formulations which Enter Clinical Trials

名称	蛋白、脂质组成	生产商	临床现状 (截至 2019-07-30)
ETC-216	重组人 ApoA-I : POPC=1 : 1 (w/w)	Esperion	III 期中止
MDCO-216	重组人 ApoA-I : POPC=1 : 1 (w/w)	Medicines Company	II 期中止
CER-001	重组人 ApoA-I : 混合磷脂=1 : 2.7 (w/w), 混合磷脂=EPC : DPPG=97 : 3 (w/w)	Cerenis	III 期中止
CSL-111	提取人 ApoA-I : 大豆磷脂=1 : 4.03 (w/w)	CSL	III 期中止
CSL-112	提取人 ApoA-I : 大豆磷脂=1 : 1.47 (w/w)	CSL	III 期进行中

细血管 SRB1 受体和 LDL 受体结合, 通过受体介导的转胞吞途径转运入脑, 解决大多数 AD 治疗药物难以透过 BBB 的问题。本课题组 Zhang 等通过 HDL 体外“先拆分-后重组”技术包载多奈哌齐 (Do) 构建重组 HDL/Do 纳米粒, 结果表明该重组 HDL/Do 纳米粒能促进脑内小胶质细胞介导的 A β 摄取与降解, 改善神经变异, 在安全水平上阻止 AD 小鼠的记忆丧失^[45]。

2.5.3 其他脂蛋白纳米药物递送系统

CM 是人血浆中体积最大的脂蛋白, 粒径为 75 ~ 1 200 nm, 参与将大部分膳食脂肪酸 (主要为长链脂肪酸) 和甘油三酯的水解产物转运至肝脏清除的过程, 具有肝脏靶向能力^[46]。但临床结果表明 CM 循环半衰期过短, 不适合作为独立的给药

载体, 目前已有 CM 包载聚合物纳米粒以逃逸肝脏首过代谢的相关研究, 但尚无针对注射途径的、以 CM 为药物递送载体的明确研究^[47]。VLDL 是血浆中密度极低 (0.950 ~ 1.006 g/mL) 的脂蛋白, 粒径为 30 ~ 80 nm, 主要参与内源性甘油三酯的转运^[48]。VLDL 经验证无法通过受体介导途径被细胞内吞, 仅保留被动靶向能力, 且 RES 清除量过高, 不适用作脂质纳米药物载体^[49]。LDL 是人类血浆中含量最高的脂蛋白, 通过载脂蛋白 ApoB100 介导转运机体内 70% 以上的胆固醇, 主导内源性胆固醇及胆固醇酯的转运。LDL 具有近球形的脂质壳核结构, 可包埋疏水性药物, 体内具有 2 ~ 4 d 的长半衰期, 可通过特异性受体识别途径将药物转运至靶细胞、靶组织或靶器官^[49], 减少对机体正常组织的毒性^[50]。

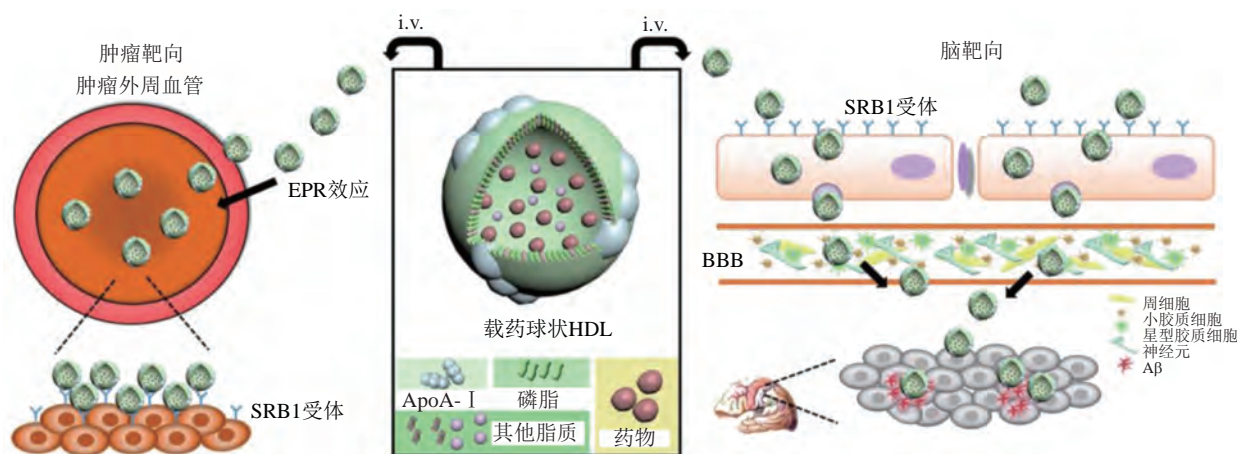


图 6 载药球状 HDL 的体内转运原理图

Fig.6 Schematic Diagram of Drug-loading HDL *in vivo* Transportation

3 结语

脂质纳米注射剂作为新型纳米递药系统, 具有良好的靶向性和组织亲和力、改善难溶性药物溶解性和穿透性、提高药物稳定性等优点。基于不同的脂质组成、脂质结构或功能修饰, 脂质纳米药物递送系统有着独特优势: 纳米尺寸易从血管内扩散至血管外, 在靶部位深层渗透; 通过调整脂质组合或在脂质表面嵌入功能基团或内源性蛋白等, 能制定多级靶向、多药物荷载或药物可控释放的多功能脂质纳米注射剂; 生物相容性高、毒性低, 可通过膜

融合、转胞吞等途径有效递送药物。脂质纳米注射剂可克服传统注射剂的临床应用瓶颈, 并应用于临床重大疾病的诊断与治疗, 为复杂注射剂的研制与开发提供新方向与新思路。

参考文献:

- [1] SUN H M, YANG R, WANG J, *et al.* Component-based biocompatibility and safety evaluation of polysorbate 80 [J]. *Rsc Adv*, 2017, 7(25): 15127-15138.
- [2] LI M, DU C, GUO N, *et al.* Composition design and

- medical application of liposomes [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, **164**(1): 640-653.
- [3] HÅKANSSON A. Scale-down failed – Dissimilarities between high-pressure homogenizers of different scales due to failed mechanistic matching [J]. *J Food Eng*, 2017, **195**: 31-39.
- [4] ROGOBETE A F, DRAGOMIRESCU M, BEDREAG O H, *et al.* New aspects of controlled release systems for local anaesthetics: A review [J]. *Trends Anaesth Crit Care*, 2016, **9**: 27-34.
- [5] HATTORIA Y, TAMAKIA K, OZAKI K I, *et al.* Optimized combination of cationic lipids and neutral helper lipids in cationic liposomes for siRNA delivery into the lung by intravenous injection of siRNA lipoplexes [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2019, **52**: 1042-1050.
- [6] JIANG J, YANG S J, WANG J C, *et al.* Sequential treatment of drug-resistant tumors with RGD-modified liposomes containing siRNA or doxorubicin [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, **76**(2): 170-178.
- [7] SHIM G Y, HAN S E, YU Y H, *et al.* Trilysinoyl oleylamide-based cationic liposomes for systemic co-delivery of siRNA and an anticancer drug [J]. *J Controlled Release*, 2011, **155**(1): 60-66.
- [8] XU H, WANG K Q, DENG Y H, *et al.* Effects of cleavable PEG-cholesterol derivatives on the accelerated blood clearance of PEGylated liposomes [J]. *Biomaterials*, 2010, **31**(17): 4757-4763.
- [9] ISHIHARA T, MAEDA T, SAKAMOTO H, *et al.* Evasion of the accelerated blood clearance phenomenon by coating of nanoparticles with various hydrophilic polymers [J]. *Biomacromolecules*, 2010, **11**(10): 2700-2706.
- [10] DE MATOS M B C, BEZTSINNA N, HEYDER C, *et al.* Thermosensitive liposomes for triggered release of cytotoxic proteins [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, **132**(1): 211-221.
- [11] YUBA E, OSAKI T, ONO M, *et al.* Bleomycin-loaded pH-sensitive polymer-lipid-incorporated liposomes for cancer chemotherapy [J]. *Polymers*, 2018, **10**(1): 74.
- [12] JI T, LI S, ZHANG Y, *et al.* An MMP-2 responsive liposome integrating antifibrosis and chemotherapeutic drugs for enhanced drug perfusion and efficacy in pancreatic cancer [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, **8**(5): 3438-3445.
- [13] NII T, ISHII F. Properties of various phosphatidylcholines as emulsifiers or dispersing agents in microparticle preparations for drug carriers [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2004, **39**(1/2): 57-63.
- [14] KAWAGUCHI E, SHIMOKAWA K, ISHII F. Physicochemical properties of structured phosphatidylcholine in drug carrier lipid emulsions for drug delivery systems [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2008, **62**(1): 130-135.
- [15] RUAN Q, GUO J, WAN Z, *et al.* pH switchable Pickering emulsion based on soy peptides functionalized calcium phosphate particles [J]. *Food Hydrocoll*, 2017, **70**: 219-228.
- [16] CHEN Y, LI Z, WANG H, *et al.* Visible light-controlled inversion of pickering emulsions stabilized by functional silica microspheres [J]. *Langmuir*, 2018, **34**(8): 2784-2790.
- [17] LIN K A, YANG H, PETIT C, *et al.* Magnetically controllable Pickering emulsion prepared by a reduced graphene oxide-iron oxide composite [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2015, **438**: 296-305.
- [18] MUELLER R H, MEHNERT W, SOUTO E B. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers for dermal delivery [J]. *Chem Inform*, 2006, **37**(23): 719-738.
- [19] ROSIAUX Y, JANNIN V, HUGHES S, *et al.* Solid lipid excipients - matrix agents for sustained drug delivery [J]. *J Controlled Release*, 2014, **188**: 18-30.
- [20] VYAS A, JAIN A, HURKAT P, *et al.* Targeting of AIDS related encephalopathy using phenylalanine anchored lipidic nanocarrier [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, **131**(1): 155-161.
- [21] CHEN Y, DALWADI G, BENSON H A. Drug delivery across the blood-brain barrier [J]. *Curr Drug Deliv*, 2004, **1**(4): 361-376.
- [22] BATTAGLIA L, GALLARATE M, PEIRA E, *et al.* Solid lipid nanoparticles for potential doxorubicin delivery in glioblastoma treatment: preliminary *in vitro* studies [J]. *J Pharm Sci*, 2014, **103**(7): 2157-2165.
- [23] GÖPPERT T M, MÜLLER R H. Protein adsorption patterns on poloxamer- and poloxamine-stabilized solid lipid nanoparticles (SLN) [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2005, **60**(3): 361-372.
- [24] SHIDHAYE S S, VAIDYA R, SUTAR S, *et al.* Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers--innovative generations of solid lipid carriers [J]. *Curr Drug Deliv*, 2008, **5**(4): 324-331.
- [25] SOUTO E B, WISSING S A, BARBOSA C M, *et al.* Development of a controlled release formulation based on SLN and NLC for topical clotrimazole delivery [J]. *Int J Pharm*, 2004, **278**(1): 71-77.
- [26] CAVALLI R, BARGONI A, PODIO V, *et al.* Duodenal administration of solid lipid nanoparticles loaded with

- different percentages of tobramycin [J]. *J Pharm Sci*, 2003, **92**(5): 1085-1094.
- [27] KREUTER J, ALYAUTDIN R N, KHARKEVICH D A, *et al.* Passage of peptides through the blood-brain barrier with colloidal polymer particles (nanoparticles) [J]. *Brain Res*, 1995, **674**(1): 171-174.
- [28] MENG Q Y, HU H, ZHOU L P, *et al.* Logical design and application of prodrug platforms [J]. *Polym Chem*, 2019, **10**(3): 306-324.
- [29] SAMDANI G K, MCCLEMENTS D J, DECKER E A. Impact of phospholipids and tocopherols on the oxidative stability of soybean oil-in-water emulsions [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, **66**(15): 3939-3948.
- [30] ITOJIMA Y, OGAWA Y, TSUNO K, *et al.* Spontaneous formation of helical structures from phospholipid-nucleoside conjugates [J]. *Biochemistry*, 1992, **31**(20): 4757-4765.
- [31] KAPOOR B, GUPTA R, SINGH S K, *et al.* Prodrugs, phospholipids and vesicular delivery - An effective triumvirate of pharmacosomes [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2018, **253**: 35-65.
- [32] DU L, JIA J, GE P, *et al.* Self-assemblies of 5'-cholesteryl-ethyl-phosphoryl zidovudine [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2016, **148**: 385-391.
- [33] MIKHALIN A A, EVDOKIMOV N M, FROLOVA L V, *et al.* Lipophilic prodrug conjugates allow facile and rapid synthesis of high-loading capacity liposomes without the need for post-assembly purification [J]. *J Liposome Res*, 2015, **25**(3): 232-260.
- [34] MO Z C, REN K, LIU X, *et al.* A high-density lipoprotein-mediated drug delivery system [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, **106**(Pt A): 132-147.
- [35] REIJERS J A A, KALLEND D G, MALONE K E, *et al.* MDCO-216 does not induce adverse immunostimulation, in contrast to its predecessor ETC-216 [J]. *Cardiovasc Drug Ther*, 2017, **31**(4): 381-389.
- [36] TARDY C, GOFFINET M, BOUBEKEUR N, *et al.* CER-001, a HDL-mimetic, stimulates the reverse lipid transport and atherosclerosis regression in high cholesterol diet-fed LDL-receptor deficient mice [J]. *Atherosclerosis*, 2014, **232**(1): 110-118.
- [37] ZHANG Z, CHEN J, DING L, *et al.* HDL-mimicking peptide-lipid nanoparticles with improved tumor targeting [J]. *Small*, 2010, **6**(3): 430-437.
- [38] PONTY E, FAVRE G, BENANIBA R, *et al.* Biodistribution study of ^{99m}Tc-labeled LDL in B16-melanoma-bearing mice. Visualization of a preferential uptake by the tumor [J]. *Int J Cancer*, 1993, **54**(3): 411-417.
- [39] WANG R, HAN Y, SUN B, *et al.* Deep tumor penetrating bioparticulates inspired burst intracellular drug release for precision chemo-phototherapy [J]. *Small*, 2018, **14**(12): e1703110.
- [40] HAN Y, DING B X, ZHAO Z Q, *et al.* Immune lipoprotein nanostructures inspired relay drug delivery for amplifying antitumor efficiency [J]. *Biomaterials*, 2018, **185**: 205-218.
- [41] BRICARELLO D A, SMILOWITZ J T, ZIVKOVIC A M, *et al.* Reconstituted lipoprotein: a versatile class of biologically-inspired nanostructures [J]. *ACS Nano*, 2011, **5**(1): 42-57.
- [42] PLUEN A, BOUCHER Y, RAMANUJAN S, *et al.* Role of tumor-host interactions in interstitial diffusion of macromolecules: cranial vs. subcutaneous tumors [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, **98**(8): 4628-4633.
- [43] GOLDE T E, SCHNEIDER L S, KOO E H. Anti- $\alpha\beta$ therapeutics in Alzheimer's disease: the need for a paradigm shift [J]. *Neuron*, 2011, **69**(2): 203-213.
- [44] SONG Q X, HUANG M, YAO L, *et al.* Lipoprotein-based nanoparticles rescue the memory loss of mice with Alzheimer's disease by accelerating the clearance of amyloid-beta [J]. *ACS Nano*, 2014, **8**(3): 2345-2359.
- [45] ZHANG H Q, ZHAO Y P, YU M, *et al.* Reassembly of native components with donepezil to execute dual-missions in Alzheimer's disease therapy [J]. *J Controlled Release*, 2019, **296**: 14-28.
- [46] JULVE J, MARTÍN-CAMPOS J M, ESCOLÀ-GIL J C, *et al.* Chylomicrons: Advances in biology, pathology, laboratory testing, and therapeutics [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, **455**: 134-148.
- [47] SCHAEFER J E, JENKINS L L, BREWER JR H B. Human chylomicron apolipoprotein metabolism [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1978, **80**(2): 405-412.
- [48] NAKAJIMA K, TANAKA A. Atherogenic postprandial remnant lipoproteins; VLDL remnants as a causal factor in atherosclerosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, **478**: 200-215.
- [49] WU F, WUENSCH S A, AZADNIV M, *et al.* Galactosylated LDL nanoparticles: a novel targeting delivery system to deliver antigen to macrophages and enhance antigen specific T cell responses [J]. *Mol Pharm*, 2009, **6**(5): 1506-1517.
- [50] HOSSEIN-NIA B, KHORRAM S, REZAZADEH H, *et al.* The effects of natural clinoptilolite and nano-sized clinoptilolite supplementation on lipid profile, food intakes and body weight in rats with streptozotocin-induced diabetes [J]. *Adv Pharm Bull*, 2018, **8**(2): 211-216.