

纳米结构脂质载体提高精油稳定性及其应用研究

李怡¹, 伍振峰^{1, 2*}, 况弯弯¹, 李远辉¹, 陈冰玉¹, 杨明^{1, 2*}

(1.江西中医药大学 创新药物与高效节能降耗制药设备国家重点实验室, 江西 南昌 330004;

2.现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004)

[摘要] 精油因其成分极易发生氧化损伤、化学转化或聚合反应, 存在不稳定性、低水溶性和低生物利用度等主要内在问题, 制约了其在产品开发领域的应用。与其他递药系统相比, 纳米结构脂质载体(nanostructured lipid carriers, NLCs)可以克服其他胶体载体, 如乳剂、脂质体、聚合物纳米粒和固体脂质纳米粒等存在的部分局限性。NLCs是一种高效、稳定的生物活性物质递送系统。它凭借独特的脂质性质(固体脂质和液体脂质混合), 可以克服精油自身的缺点, 使精油免受不利环境的影响, 从而提高精油的稳定性、生物利用度和安全性, 并实现缓、控释释放。在精油-纳米结构脂质载体(EOs-NLCs)体系中, 精油作为具有生物活性和药用特性的特殊液体脂质, 通过改变混合脂质的结构特性, 充分发挥药辅合一的作用。该文基于纳米载体系统的发展, 介绍了EOs-NLCs的组成及结构特性, 从NLCs对精油理化性质、物理稳定性和活性成分的释放等方面的影响, 阐明其如何提高精油稳定性。此外, 还介绍了该体系在制药、食品、化妆品和护肤品等领域的应用现状。该综述旨在为纳米结构脂质载体(NLCs)提高精油稳定性及其应用提供一定的借鉴, 从而为其在各领域的应用提供有益参考。

[关键词] 纳米结构脂质载体; 挥发油; 稳定性; 脂质; 综述

Effect of nanostructured lipid carriers (NLCs) in improving stability of essential oils and its application

LI Yi¹, WU Zhen-feng^{1, 2*}, KUANG Wan-wan¹, LI Yuan-hui¹, CHEN Bing-yu¹, YANG Ming^{1, 2*}

(1. State Key Laboratory of Innovation Drug and Efficient Energy-Saving Pharmaceutical Equipment, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. Key Lab of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine under Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] Essential oils are easy to cause oxidative damage, chemical transformation or polymerization, and have some intrinsic problems, such as instability, low water solubility and low bioavailability, which restrict their application in the fields of product development. Nanostructured lipid carriers (NLCs) can overcome some of the restrictions of other colloidal carriers, such as emulsions, liposomes, polymer nanoparticles and solid lipid nanoparticles. NLC is an efficient and stable delivery system for bioactive substances. With unique lipid properties (mixture of solid and liquid lipid), it can overcome the disadvantages of essential oils and protect them from adverse environments, thus improving the stability, bioavailability and safety of essential oils, and achieve sustained release and controlled release. In EOs-NLCs system, essential oils, as special liquid lipid with biological activities and medicinal properties, can fully play the role of medicine-adjuvant integration by changing the structural characteristics of mixed lipid. Based on the development of nanocarriers system, this paper introduces the composition and structural characteristics of EOs-NLCs, and clarifies how to improve the stability of essential oils based on the effects of NLCs on physical and chemical properties, physical stability and release of active components of essential oils. In addition, it also introduces the application of the system in the fields of pharmaceutical, food, cosmetics

[收稿日期] 2019-11-14

[基金项目] 江西省“双一流”学科(中药学)建设项目(JXSYLXK-ZHYA0085); 国家级大学生创新创业训练项目(2018104120011)

[通信作者] * 伍振峰, 博士, 副教授, 主要从事中药新剂型与新技术/中药制药装备研究, Tel/Fax: (0791) 87118658, E-mail: zfwu527@163.com; * 杨明, 教授, 博士生导师, 主要从事中药新剂型与新技术/中药新药开发研究, Tel/Fax: (0791) 87118108, E-mail: lab215@163.com

[作者简介] 李怡, 硕士研究生, E-mail: liyijuly@163.com

©1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

and skin care products. This review aims to provide some references for improving the stability of essential oils and their applications by using NLCs.

[Key words] nanostructured lipid carriers; volatile oils; stability; lipid; review

doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20191130.301

近年来,随着“绿色消费主义”理念的倡导,消费者对天然产品的关注不断提高。其中,以芳香植物和药用植物替代合成药物的科学研究显著增加,这推动了精油在各领域的广泛运用^[1-2]。精油(essential oils, EOs)由亲脂性和高挥发性的次生植物代谢物组成,相对分子质量低于300,可以从其他植物成分或膜组织中分离出来^[3]。其中,富含单萜、倍半萜等生物活性成分的精油具有显著的抗真菌、抗菌、抗病毒、杀虫、抗癌及抗氧化等生物活性,并有镇痛、镇静、消炎、解痉及局部麻醉等药用特性^[4]。目前已知的精油约有3000种,其中10%在制药、卫生、农业、化妆品、护肤品和食品工业等领域具有重要的商业价值^[5]。尽管其体外活性显著,但由于一些主要的内在问题,如在贮藏过程中对光、热、氧的不稳定性,以及精油的易挥发、低水溶性、低生物利用度等缺点,大多数精油未能充分发挥其作用^[6]。

利用纳米材料作为精油的载体是提高精油应用品质、安全性和功能性的一种极具前景的方法^[7]。纳米结构脂质载体(nanostructured lipid carriers, NLCs)是目前比较前沿的纳米胶体递送系统,通过保护被包埋的生物活性物质免受不利环境条件(氧化、酸碱度以及酶降解)的影响^[8-9],提高它们在水中的溶解度,稳定性和生物利用度,改善控释和靶向性^[10],在正确的时间和位点发挥它们的活性作用,调节其释放^[11]。NLCs是为了克服其他胶体载体的不足而开发的,如乳剂的物理化学性质不稳定^[12];脂质体的载药量低且药物易快速释放^[13];聚合物纳米颗粒的潜在毒性^[14];以及固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLNs)在储存期间发生的多晶转变,导致药物泄露^[15]。NLCs具有独特的脂质性质,其脂质基质由液体脂质和固体脂质混合而成。精油作为特殊的液体脂质通过增加固体脂质中无定型或缺陷型晶体的比例,为生物活性成分提供了更大的空间以及更高的溶解性,降低精油泄露的发生率,提高EOs在NLCs中的稳定性^[16-17]。因此,在一定条件下,NLCs比其他脂质纳米载体更具优势。

尽管国内外对纳米结构脂质载体组成、结构、制备及应用的研究很多,然而目前关于其如何提高精油稳定性的研究进展未见系统报道。基于此,本文在纳米胶体载体系统研究基础上,总结了近年来NLCs对精油理化性质、物理稳定性和生物活性成分的释放等方面的影响,阐明其如何提高精油稳定性,以及应用的前景和未来面临的关键挑战。

1 纳米结构脂质载体的研究进展

纳米结构脂质载体(nanostructured lipid carriers, NLCs)可以克服其他胶体载体,如脂质体、聚合物纳米粒、微乳和固

体脂质纳米粒等存在的部分局限性。脂质体包封水溶性药物时易发生药物泄露^[18-19];聚合物纳米粒由于制备过程中无法避免使用有机溶剂,在安全性方面限制了其应用^[20-21];微乳存在包封率低、贮存稳定性差等内在问题^[22];固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLNs)易发生多晶转变,有不可预测的凝胶化趋势,以及由于固体脂质晶体结构改变而导致药物掺入率低等缺点^[21, 23-27]。自1999年以来,纳米结构脂质载体(NLCs)成为继纳米乳、脂质体、聚合物纳米粒和固体脂质纳米粒之后的可替代载体系统^[28]。NLCs的生物毒性与SLNs相比无显著差异,且明显提高了部分药物的载药量和稳定性,在很大程度上减少活性成分在贮存过程中的泄露^[29-32]。

2 精油-纳米结构脂质载体(EOs-NLCs)的组成及结构特性

2.1 EOs-NLCs的组成

NLCs是由O/W纳米乳液衍生而来的纳米颗粒载体系统,在SLNs的基础上进行了改性^[28]。其系统组成包括脂相、水相和表面活性剂。其分散相为脂相,是由固体脂质和液体脂质组成的混合脂质基质,并由表面活性剂包裹^[30]。在EOs-NLCs体系中,液体脂质是由精油或精油与其他液体脂质混合而成。精油具有显著的生物活性和对固体脂质的优先亲和性,通过模仿液体脂质的行为充当一种辅料^[11],这样精油就具有作为活性成分和功能性辅料的双重作用。

据报道,脂质和表面活性剂对敏感生物活性物质的化学稳定性具有显著影响^[33]。脂质的结晶过程直接影响药物的溶解度,尤其是当药物浓度过高时,导致药物从脂质纳米粒中排出而发生泄露。在NLCs制备过程中,表面活性剂能够迅速吸附到液滴表面,并在高能方法(如高压均质法)中降低界面张力^[30]。因此,选择合适的脂质和表面活性剂,对于制备具有理想物理和化学特性的NLCs来说是至关重要的。固体脂质与液体脂质的理想比例为70:30~99.9:0.1,此外,为增强系统的稳定性,加入的表面活性剂浓度为0.5%~5%^[29]。制备NLCs的固体脂质一般是一些可生物降解、具生理相容性的类脂,常用的有:脂肪酸类(如硬脂酸、棕榈酸等)、类脂类(如单硬脂酸甘油酯、三硬脂酸甘油酯、丙二醇单硬脂酸酯等)、类固醇(胆固醇)等^[34]。大多数药物在液体脂质中的溶解度比固体脂质高,一般选用中长链的脂肪酸酯,常用的液体脂质包括:辛酸/癸酸三甘油酯、油酸、 α -生育酚/维生素E和天然植物油等^[30]。通常选择小分子表面活性剂的混合物(亲水性和亲油性)用于制备NLCs,以提高功能特性和良好的物理稳定性。最常用的表面活性剂有泊洛沙姆系列,司盘与吐温系列等^[35]。

2.2 EOs-NLCs 的结构特性

一般情况下,药物溶解于液体脂质中并同时包裹在固体脂质核心时,有助于无定型或缺陷型晶体的形成,为生物活性物质提供了更大的空腔以及更高的载药能力,促进生物活性物质更稳定地停留在 NLCs 中^[16]。NLCs 主要有以下 3 种结构形式:缺陷型^[36]、无定形型(非晶态基质)^[37]和 O/F/W 复合型(oil/fat/water)^[38]。在 EOs-NLCs 体系中多以第 3 种形式存在(图 1)。

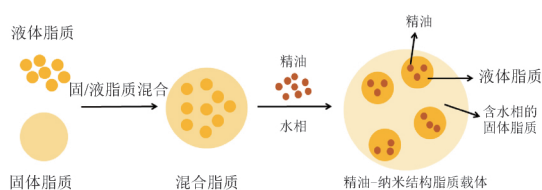


图 1 精油-纳米结构脂质载体体系的结构

Fig.1 Structure diagram of EOs-NLCs system

一般来说,亲脂性成分在液体脂质中的溶解度比在固体脂质中的高。基于此,O/F/W 复合型 NLCs 是由固体脂质和高含量的液体脂质(油)混合而成^[35]。NLCs 的固体基质中含有微小的液体纳米油腔。在这些油纳米层中,精油的溶解度较高,从而增加了精油的载药量。纳米油腔被固体脂质基质包围,从而使精油得到控制释放^[38]。液体脂质基质从熔融状态冷却到室温结晶形成固体颗粒,在低油浓度下,油分子分散在脂肪基质中(不形成油性纳米腔);在高油浓度下,2 种脂质在冷却阶段出现间隙,导致相分离,这意味着微小油性纳米复合物的形成^[23, 28, 39]。

要想形成 NLCs,固体脂质和液体脂质在特定的浓度下可以混合是一个先决条件。这意味着在脂肪熔点以下的温度,不能发生宏观相分离,应使用产生单一相的脂质混合物。SLNs 的脂相仅由固体脂质组成,而对于非常相似的脂质分子,尤其是当使用高纯度的单硬脂酸甘油酯时,由形状相同的分子形成高度有序的 β 或 β' 晶体结构,几乎没有空间承载活性物质,药物在短时间内易泄露^[29],而药物的泄露会导致其在悬浮液中结晶并形成固体制剂。NLCs 中脂质颗粒优先结合脂溶性药物,亲水性药物只能以较低的百分比与之结合。在脂质基质的进一步变化中,水溶性成分与其中一种脂质通过形成盐或共价键来形成水不溶性脂质结合物。将脂质结合物熔化,以产生脂质药物偶联物(lipid drug conjugate)纳米颗粒。这种脂质药物偶联物对水溶性药物的载药量高达 30%~50%。与之前的纳米胶体递送系统相比,NLCs 这种无定形或缺陷型的脂质基质结构阻止了规则晶体的形成,从而提高生物活性物质的包封率和载药量,以及在储存期间减小生物活性成分的排出,延长其作用时间^[14, 17]。

3 EOs-NLCs 体系的理化性质、稳定性和活性成分的释放

目前关于精油包封的研究中,有相当大一部分是关于纳

米体系的,纳米递送系统用于保护活性化合物免受环境因素(如氧、光、湿度和 pH)的影响,以降低油的挥发性,提高其稳定性^[4]。下面将具体阐述纳米结构脂质载体(NLCs)对精油理化性质、稳定性和生物活性成分释放的影响。

3.1 EOs-NLCs 体系的理化性质及稳定性

脂质纳米粒的理化性质及稳定性会显著影响 EOs-NLCs 体系的许多特性,如包封率、载药量、药物位置和药物释放率等^[30]。NLCs 对精油理化性质及物理稳定性的影响可以从粒径、多分散指数(PDI)、Zeta 电位、粒子形貌、结晶度以及储存稳定性等方面进行表征。

3.1.1 EOs-NLCs 体系的粒径、多分散指数(PDI)及 Zeta 电位

NLCs 的大小和结构特性取决于其组成(脂质的类型和浓度、乳化剂和生物活性成分)和制备方法(乳化方法、冷却速度、超声波参数)。显微技术,如扫描电子显微镜(scanning electron microscope)、透射电子显微镜(transmission electron microscope)和原子力显微镜(atomic force microscope)经常被用来测定脂质纳米颗粒的大小、分布、表面形貌,甚至内部结构。一般情况,粒径通常在 50~400 nm^[40]。一般来说,随着液体脂质黏度的降低,易获得更小的颗粒^[41]。多分散指数(polydispersity index, PDI)则用来表示粒子大小的均匀程度,PDI 越小则粒子越均匀。粒子表面的电排斥现象,使纳米分散体具有物理稳定性,故通过测量 Zeta 电位值来确定纳米粒子的物理稳定性^[42]。脂质纳米粒表面带负电荷,而 Zeta 电位值在 -30~-60 mV 的胶体体系很少发生聚集现象,此时体系被认为是物理稳定的^[43-44]。粒径的减小有利于增加溶液的澄清度,提高胶体的稳定性,以及达到特定的表面积,从而增加溶解性和生物利用度^[40]。

LACATUSU I 等^[45]以大麻籽油或苋菜籽和大麻籽油的混合油为液体脂质,制备成新型纳米结构脂质载体,以辅助包裹和释放富含类胡萝卜素的植物提取物。结果表明植物油与固体脂质混合物的结合,导致颗粒粒径分布较窄,得到较均匀的颗粒。关于植物油的影响,需要注意的是,大麻籽油含量的降低会导致 Zeta 电位值更高。这是由于不同种类的油,提供了不同的负电荷所导致的。BADEA G 等^[41]以 7 种常见植物油为液体脂质,作为光保护剂载体,制备了不同配方的 NLCs,其平均粒径在 108~145 nm,较小的 PDI (0.147~0.212)反映出较窄的粒径分布,其 Zeta 电位为 -34.4~-44.3 mV。所研制的植物油纳米载体体积小,高度稳定,反映了固体脂类、油脂和生物活性物质的良好配伍性。NAHR F K 等^[40]以橄榄油(液体脂质)、可可脂(固体脂质)和聚山梨酯 80(表面活性剂)为原料,制备了包埋小豆蔻精油的纳米结构脂质载体,并将其应用于水性食品中。所有配方得到的颗粒平均大小在 118.7~141.7 nm, PDI 为 0.271~0.468,载体与小豆蔻精油之间具有良好的相容性。

3.1.2 EOs-NLCs 体系的结晶度 水相和脂相中生物活性成分的物理状态决定了 NLCs 作为控制释放系统的生物利用

度和有效性。此外,NLCs中分散相的多晶型变化和熔融行为决定了纳米结构脂质载体的晶体形态、颗粒形态、生物活性分子释放速率、载药量、脂质纳米粒的结晶度指数以及纳米粒子维持固体状态的最高温度^[30]。通常,NLCs的脂质混合物与原始固体脂质相比,熔点降低,但所得混合物在体温下也是固体^[46]。

X射线光谱和差示扫描量热法(differential scanning calorimetry,DSC)被广泛用于评价NLCs中脂类的排列方式、相行为以及脂类结构的表征和研究药物熔融行为和多态性变化^[47]。DSC测量过程中发生的吸热效应与脂质混合物的相变(熔融)有关。当热谱图表现较窄时,表明体系是纯结晶状态;当热谱图显示较宽时,显示了化合物的部分结晶混合物或具有不同熔点的化合物的多晶状态的存在^[48-49]。当脂质基质中含有的化学不均一性液体和非晶脂质含量较高时,如加入精油,脂质基质在NLCs中的结晶度会降低,而结晶后的多态转变主要是由脂质成分的类型决定。多态性改变会影响生物活性成分在粒子基质中的结合。一般情况下,常见的固体脂质,如三酰甘油,具有不稳定 α 型、亚稳态 β 型和最稳定 β 型3种形态。当晶体改性后,对NLCs的承载能力和稳定性有很大影响^[40]。

NAHR F K等^[40]通过DSC发现,与空白载体(固体脂质纳米粒)相比,加入橄榄油(液体脂质)后,熔融温度降低,晶体排列由高度有序到无序。继续添加小豆蔻精油,系统的焓值最低,表明其晶体有序排列程度最低,精油与液体脂质更好地相互作用,从而提高精油的包封率和稳定性。AVERINA E S等^[49]研究表明随着西伯利亚松籽油用量的增加,载药体系的熔点和焓明显降低。且储存28 d后,熔点较稳定,颗粒仍保持固体状态。MIRANDA M等^[1]利用DSC研究了固体脂质空白纳米粒与REO-NLC [*Ridolfia segetum* (L.) Moris essential oil-nanostructured lipid carriers]的晶体行为。结果表明,随着REO的加入,热谱图向熔点较低的方向移动,且数据表明REO-NLC的结晶度较低。以上研究证明精油加入到固体脂质基质中,将直接影响晶体结构的排列。这与精油作为辅料,促进脂质基质紊乱的功能相一致。

3.1.3 EOs-NLCs体系的储存稳定性 精油与脂质纳米粒的结合具有不同的目的,但主要目的是增强精油在水性介质中的稳定性和溶解度,维持甚至增强其生物活性以及药物靶向性。在储存时间延长和温度升高的情况下,脂质纳米粒子由于其异构系统而具有热动力学不稳定性,并且在储存期间有明显的失去物理稳定性的趋势。而影响分散均匀性的主要失稳现象有2种:颗粒迁移,即乳化或沉降;粒径变化或聚集,即聚结和絮凝^[40,50]。故有必要考察体系随储存时间变化的稳定性,其中浊度的变化是预测长期稳定性的重要指标。于特定温度下(如4℃、室温),在一定储存时间(如第1,7,15,30,60,90天)观察体系外观变化,对平均粒径和Zeta电位值重新进行测定,以评估其分散均匀性和稳定性^[51]。

3.2 EOs-NLCs体系的包封率及生物活性成分的释放

包封率(encapsulation efficiency)定义为纳米粒中包封的精油与NLCs中应用的精油总量的比值乘以100^[40,52]。在NLCs中,通常有3种将药物包封的方法。①药物均一分散在颗粒的脂质基质中形成固溶体的均匀基质,并通过扩散过程释放;②药物富集于颗粒的最外层或外壳,通常由于沉淀和增溶机制,药物易发生突释;③药物富集于颗粒的脂质核心,由于药物在脂质中的饱和溶解度,可观察到药物的释放延长^[37]。在EOs-NLCs体系中,精油多以第3种方式被包封。

与纳米乳相比,NLCs中脂质纳米粒的固态更好地固定了所加入的精油,含有高含量液体脂质能增加精油的溶解性并提供更高的装载能力,因此包封率相对较高^[53]。但是,高包封率并不适合所有的情况。如果药物的物理化学性质更稳定,只有低水溶性,那么拥有较低的包封率即可;但如果在加工和储存过程中,一些物理化学性质不稳定,易降解且水溶性差的生物活性物质,如精油、类胡萝卜素等,则应具有较高的包封率^[30]。包封率影响NLCs的释放特性,这取决于NLCs的成分(如精油在脂相中的溶解度、纳米粒结晶度指数、连续相黏度以及精油的扩散系数等因素)、生产方法和所使用的条件^[30]。药物从脂质颗粒中释放是通过体内脂质颗粒的扩散和降解来实现的。在某些情况下,可能需要控制快速释放,而不是单纯的扩散和降解。NLCs提供了药物高度无序的脂质结构,通过刺激基质,使其转化为更有序的结构,就可以启动这种预期的生物活性成分的释放^[5]。

4 EOs-NLCs在医药健康产业中的应用

精油因其来源于天然植物,且具有多种生物活性和药用特性,被广泛应用于制药、食品工业、农业、化妆品和护肤品等领域^[3]。NLCs则能突破精油应用的限制,对多种活性物质的渗透、吸收、保护、输送和释放等起到控制作用^[54]。

4.1 EOs-NLCs在制药中的应用

纳米传递系统可以根据不同的所需特性而用于多种治疗,包括局部药物的持续和控制释放;由于纳米粒径而导致的深层组织穿透;细胞摄取和亚细胞转运;在细胞外和细胞内水平上保护药物。NLCs是在室温和人体温度下以脂质为核心的固体颗粒,是包裹亲脂化合物(如EO)的理想介质。由于这些纳米颗粒由脂质组成,因此它们能够与几种细胞类型相互作用。由于这些载体具有与受感染细胞相互作用的能力,它们可以被视为治疗微生物感染的替代品^[5]。

4.1.1 经皮给药 利用NLCs将药物研发成经皮给药制剂已被广泛应用。NLCs可提高包封药物的表观溶解度,在皮肤上形成高浓度梯度,促进药物渗透。纳米颗粒紧紧附着在皮肤表面,并以更可控的方式释放药物^[55]。与普通乳膏和润肤膏相比,脂质颗粒具有传递优势。一般情况下,由于NLCs分散体浓度高,无需进一步加工即可作为外用剂型使用。

CARBONE C 等^[56]开发和优化装载迷迭香精油、薰衣草属和牛至属精油的 NLCs 用于克霉唑的联合给药,从而利用其潜在的协同效应,提高了对产生局部耐药的白色念珠菌、克鲁塞念珠菌和近平滑念珠菌的抗念珠菌病的治疗。SA-PORITO F 等^[57]以可可脂作为固体脂质,以橄榄油或芝麻油作为液体脂质,选择卵磷脂作为表面活性剂,制备了装载桉树或迷迭香精油的 NLCs,在大鼠烧伤模型上评价了纳米颗粒促进伤口愈合的能力。结果表明以橄榄油为液体脂质,加入桉树油的 NLCs 显示出适当的物理化学性质、良好的生物黏附性、细胞相容性、体外增殖增强和创伤愈合特性,这与其抗菌性能相关。此外,体内结果证明应用这些 NLCs 能够增强创伤愈合过程。LACATUSO I 等^[58]研究了在纳米脂质载体中没有包埋抗肿瘤药物的情况下,评估了基于天然油脂(葡萄籽油、鱼油和月桂叶油)的纳米脂质载体对抗自由基和某些肿瘤细胞的作用。结果表明,含 25% 葡萄籽油和 2% 月桂叶油的纳米载体具有较好的清除自由基的能力,抗氧化活性值为 98%,并能显著减少肿瘤细胞的增殖。

4.1.2 口服给药 NLCs 已被证明是低水溶性药物口服给药的有效途径之一。NLCs 具有高分散性的优点,表现出较高的比表面积,用于肠道脂肪酶的酶攻击。此外,口服 NLCs 的其他优点包括:增加载药量;改善药物的包封;改善患者的依从性等^[37]。

NLCs 包封生物活性精油的主要目标之一是实现活性组分的缓控释放。这种缓控释放应该从双重角度来探讨:控释和缓释。在第一种情况下,系统包括允许活性物质调节释放的时间或地点,在不增加活性物质的潜在作用的基础上,保护活性物质免受不利环境(如胃肠液)的影响,使其能够在特定的作用或吸收部位(如肠道)递送^[59]。在第二种情况下,递送系统的设计是为了延长生物活性物质的释放,从而提高生物利用度和维持药效^[60]。

4.1.3 注射给药 NLCs 药物递送系统,自过去二十年来在改善疏水性制剂的肠外递送方面显示出巨大的潜力。ZHAO X L 等^[61]制备了莪术油纳米结构脂质载体(*Zedoary turmeric oil*-NLC ZTO-NLC),以莪术油注射液为对照,通过大鼠尾静脉注射给药,发现 ZTO-NLC 在大鼠体内血药浓度能够维持较为稳定的水平,给药后 24 h 血浆中仍能保持一定的浓度分布。ZTO-NLC 组的半衰期和平均滞留时间(mean retention time)与其注射液组相比分别增加了 3.48、3.52 倍,药时曲线下面积增加了 1.84 倍。

4.2 EOs-NLCs 在食品工业中的应用

由于精油具有广谱的抗微生物活性,能够抑杀细菌、真菌和病毒^[62],且伴随着消费者对绿色消费兴趣的日益增长,故主要将此植物性天然产品作为防腐剂应用于食品工业中。NLCs 可以掩盖不愉快的味道或气味,增强消费者可接受性;其作为包封材料的可控释放性能充分发挥精油的防腐潜力,保障食品的保质期和功能性^[30]。

由于 EOs 是几种生物活性化合物(萜类、苯基丙烷类和酚类)的挥发性混合物,它们可能同时针对不同的位点,干扰微生物的稳态^[63]。一般来说,EOs 引起微生物的生化 and 结构特性发生改变,诱导胞质含量发生变化、细胞膜及相关酶和蛋白质的功能紊乱,从而干扰微生物代谢,导致细胞死亡^[7,64]。EOs-NLCs 具有高分散性的优点,较高的比表面积,能更有效地与细胞膜相互作用,使细胞在最佳剂量下死亡^[65]。

4.3 EOs-NLCs 在化妆品及护肤品中的应用

化妆品和护肤品行业对精油的需求在不断增长,尤其是在香水、保湿和防晒方面的应用较广。NLCs 可以增强精油的化学稳定性、成膜性、控释性、保湿性,提高皮肤生物利用度和作为局部制剂的物理稳定性^[66]。乳液和脂质体只能在有限的范围内,保护化学不稳定的活性物质不发生降解。由于油滴在 O/W 乳液中的流动性,亲脂活性物质在油相和水相之间发生了快速的分配。活性物质在水相中降解,重新划分为油相,而非降解的活性物质从油相扩散到水相并取代其位置。这种情况在脂质体中也类似。与此相反,固态载体能使油相与外部水相之间的交换非常缓慢,因此在纳米结构脂质载体中可以长时间地释放生物活性物质^[67]。

MONTENEGRO L 等^[68]将十六烷基棕榈酸酯(固体脂质)与迷迭香精油(液体脂质)作为脂质混合物,在非离子表面活性剂的包裹下,制备成外用凝胶制剂。并在 10 名健康志愿者的手部皮肤表面涂抹含有游离 EO 或包埋 EO-NLCs 的凝胶,结果表明包埋了迷迭香精油脂质纳米颗粒的凝胶,水化作用显著增强。可以改善迷迭香精油的外用效果,用于治疗涉及皮肤水合和弹性损失的皮肤变化。事实上,只有当生物活性成分能够不变地穿透皮肤时,它们才能发挥理想的护肤作用。基于此,KRASODOMSKA O 等^[69]利用 NLCs 为富含多不饱和脂肪酸的不同水果籽油提供了一种新型的递送和保护系统,成功地制备了适合外用、稳定的 NLCs 悬浮液。

5 结论与展望

纳米结构脂质载体(NLCs)为精油应用于制药、食品、化妆品和护肤品等领域开辟了新道路,是一种很有前途的低水溶性生物活性成分的递送系统,可以提高精油的稳定性和生物利用度。NLCs 不仅克服了精油应用过程中对光、热、氧较敏感,易挥发,不溶于水的缺点,还可以解决其他纳米载体包封率低、载药量低、潜在毒性较大等问题。此外,NLCs 还适用于改善和控制活性物质在相关时间或靶点的持续释放,这对于提高精油的应用品质是很有价值的。同时,精油在 EOs-NLCs 体系中具有作为生物活性成分和功能性辅料的双重作用,能充分发挥药辅合一的作用。

尽管 EOs-NLCs 存在诸多优点,但它在各领域应用方面仍然存在许多挑战。一方面,在 NLCs 中加入液体脂质,在一定程度上提高了精油的稳定性,改善了生物活性成分的控释和缓释,但由于精油成分复杂,关于具体的释放机制仍未完

全阐明。另一方面,虽然 NLCs 的很多组成都可以从低成本的天然组分中获得,在各领域中可作为绿色配方使用;但制备纳米结构脂质载体需要较高的生产成本,所以应该在保证体系安全的前提下,开发出低成本的产业化制备技术,使纳米结构脂质载体实现工业化应用。

[参考文献]

- [1] MIRANDA M, CRUZ M T, VITORINO C, et al. Nanostructuring lipid carriers using *Ridolfia segetum* (L.) Moris essential oil [J]. *Mat Sci Eng C-Mater* 2019, 103: 109.
- [2] SASAKI K, EIOMRI A, KONDO S, et al. *Rosmarinus officinalis* polyphenols produce anti-depressant like effect through monoaminergic and cholinergic functions modulation [J]. *Behav Brain Res*, 2013 238: 86.
- [3] TUREK C, STINTZING F C. Stability of essential oils: a review [J]. *Compr Rev Food Sci F*, 2013, 12(1): 40.
- [4] 刘伟, 刘玉霜, 陈玉, 等. 粘胶乳香树精油化学成分与生物活性研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2019 44(17): 3684.
- [5] BILIA A R, GUCCIONE C, ISACCHI B, et al. Essential oils loaded in nanosystems: a developing strategy for a successful therapeutic approach [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2014, 2014: 1.
- [6] KUJUR A, KIRAN S, DUBEY N K, et al. Microencapsulation of *Gaultheria procumbens* essential oil using chitosan-cinnamic acid microgel: improvement of antimicrobial activity, stability and mode of action [J]. *LWT-Food Sci Technol*, 2017, 86: 132.
- [7] PRAKASH B, KUJUR A, YADAV A, et al. Nanoencapsulation: an efficient technology to boost the antimicrobial potential of plant essential oils in food system [J]. *Food Control*, 2018, 89: 1.
- [8] GHOSH A, MANDAL A K, SARKAR S, et al. Nanoencapsulation of quercetin enhances its dietary efficacy in combating arsenic-induced oxidative damage in liver and brain of rats [J]. *Life Sci*, 2009, 84(3/4): 75.
- [9] ZIMET P, LIVNEY Y D. Beta-lactoglobulin and its nanocomplexes with pectin as vehicles for ω -3 polyunsaturated fatty acids [J]. *Food Hydrocolloids*, 2009 23(4): 1120.
- [10] 焦莹, 巨红叶, 胡坤霞, 等. 穿山龙薯蓣皂苷纳米结构脂质载体的制备构建及评价研究 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(19): 3747.
- [11] LACATUSU I, MITREA E, BADEA N, et al. Lipid nanoparticles based on omega-3 fatty acids as effective carriers for lutein delivery. Preparation and *in vitro* characterization studies [J]. *J Funct Foods* 2013 5(3): 1260.
- [12] VARSHOSAZ J, ESKANDARI S, TABBAKHIAN M. Freeze-drying of nanostructure lipid carriers by different carbohydrate polymers used as cryoprotectants [J]. *Carbohydr Polym*, 2012 88(4): 1157.
- [13] MU X, ZHONG Z. Preparation and properties of poly(vinyl alcohol)-stabilized liposomes [J]. *Int J Pharmaceut*, 2006 318(1/2): 55.
- [14] CHEN C C, TSAI T H, HUANG Z R, et al. Effects of lipophilic emulsifiers on the oral administration of lovastatin from nanostructured lipid carriers: physicochemical characterization and pharmacokinetics. [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010 74(3): 474.
- [15] MEHNERT W, MÄDER K. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications [J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2001 47(2/3): 165.
- [16] FATHI M, MOZAFARI M R, MOHEBBI M. Nanoencapsulation of food ingredients using lipid-based delivery systems [J]. *Trends Food Sci Tech*, 2012 23(1): 13.
- [17] NI S, SUN R, ZHAO G, et al. Quercetin loaded nanostructured lipid carrier for food fortification: preparation, characterization and *in vitro* study [J]. *J Food Process Eng*, 2015, 38(1): 93.
- [18] JESORKA A, ORWAR O. Liposomes: technologies and analytical applications [J]. *Annu Rev Anal Chem*, 2008 1(1): 801.
- [19] GHARIB R, GREIGE-GERGES H, FOURMENTIN S, et al. Liposomes incorporating cyclodextrin-drug inclusion complexes: current state of knowledge [J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 129: 175.
- [20] SOPPIMATH K S, AMINABHAVI T M, KULKARNI A R, et al. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices [J]. *J Control Release*, 2001 70(1/2): 1.
- [21] DAS S, CHAUDHURY A. Recent advances in lipid nanoparticle formulations with solid matrix for oral drug delivery [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2011 12(1): 62.
- [22] DANIELSSON I, LINDMAN B. The definition of microemulsion [J]. *Colloids Surface B*, 1981, 3(4): 391.
- [23] FENG L, MUMPER R J. A critical review of lipid-based nanoparticles for taxane delivery [J]. *Cancer Lett*, 2013 334(2): 157.
- [24] BLASI P, GIOVAGNOLI S, SCHOUBBEN A, et al. Solid lipid nanoparticles for targeted brain drug delivery [J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2007 59(6): 454.
- [25] PARDESHI C, RAJPUT P, BELGAMWAR V, et al. Solid lipid based nanocarriers: an overview [J]. *Acta Pharmaceut*, 2012 62(4): 433.
- [26] WANG S, CHEN T, CHEN R, et al. Emodin loaded solid lipid nanoparticles: preparation, characterization and antitumor activity studies [J]. *Int J Pharmaceut*, 2012 430(1/2): 238.
- [27] WANG S, SU R, NIE S, et al. Application of nanotechnology in improving bioavailability and bioactivity of diet-derived phytochemicals [J]. *J Nutr Biochem*, 2014 25(4): 363.
- [28] NASERI N, VALIZADEH H, ZAKERI-MILANI P. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: structure, preparation and application [J]. *Adv Pharm Bull*, 2015 5(3): 305.
- [29] PARDEIKE J, HOMMOSS A, MÜLLER R H. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products [J]. *Int J Pharmaceut*, 2009 366(1/2): 170.
- [30] TAMJIDI F, SHAHEDI M, VARSHOSAZ J, et al. Nanostructured lipid carriers (NLC): a potential delivery system for bioactive food molecules [J]. *Innov Food Sci Emerg*, 2013, 19(4): 29.
- [31] DOKTOROVOVA S, SOUTO E B, SILVA A M. Nanotoxicology

- applied to solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers—a systematic review of *in vitro* data [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 87(1): 1.
- [32] ARAÚJO J, GONZALEZ-MIRA E, EGEE M A, et al. Optimization and physicochemical characterization of a triamcinolone acetate-loaded NLC for ocular antiangiogenic applications [J]. *Int J Pharmaceut*, 2010, 393(1): 168.
- [33] MITRI K, SHEGOKAR R, GOHLA S, et al. Lipid nanocarriers for dermal delivery of lutein: preparation, characterization, stability and performance [J]. *Int J Pharmaceut*, 2011, 414 (1/2): 267.
- [34] 牟倩倩. 五味子醇甲提取纯化及其纳米结构脂质载体制备的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- [35] KATOZIAN I, ESFANJANI A F, JAFARI S M, et al. Formulation and application of a new generation of lipid nano-carriers for the food bioactive ingredients [J]. *Trends Food Sci Tech*, 2017, 68: 14.
- [36] CIPOLLA D, SHEKUNOV B, BLANCHARD J, et al. Lipid-based carriers for pulmonary products: preclinical development and case studies in humans [J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2014, 75(2): 53.
- [37] JAISWAL P, GIDWANI B, VYAS A. Nanostructured lipid carriers and their current application in targeted drug delivery [J]. *Artif Cell Nanomed B*, 2016, 44(1): 27.
- [38] JENNING V, THÜNEMANN A F, GOHLA S H. Characterisation of a novel solid lipid nanoparticle carrier system based on binary mixtures of liquid and solid lipids [J]. *Int J Pharmaceut*, 2000, 199(2): 167.
- [39] MÜLLER R H, MÄDER K, GOHLA S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery—a review of the state of the art [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, 50(1): 161.
- [40] NAHR F K, GHANBARZADEH B, HAMISHEHKAR H, et al. Food grade nanostructured lipid carrier for cardamom essential oil: preparation, characterization and antimicrobial activity [J]. *J Funct Foods*, 2018, 40: 1.
- [41] BADEA G, LĂCĂTUȘU I, BADEA N, et al. Use of various vegetable oils in designing photoprotective nanostructured formulations for UV protection and antioxidant activity [J]. *Ind Crop Prod*, 2015, 67: 18.
- [42] PATIL G B, PATIL N D, DESHMUKH P K, et al. Nanostructured lipid carriers as a potential vehicle for Carvedilol delivery: application of factorial design approach [J]. *Artif Cell Nanomed B*, 2016, 44(1): 12.
- [43] TEERANACHAIDEKUL V, BOONME P, SOUTO E B, et al. Influence of oil content on physicochemical properties and skin distribution of Nile red-loaded NLC [J]. *J Control Release*, 2008, 128(2): 134.
- [44] 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 [J]. *Colloid Surface B*, 2005, 45(3/4): 167.
- [45] LACATUSU I, BADEA N, NICULAE G, et al. Lipid nanocarriers based on natural compounds: an evolving role in plant extract delivery [J]. *Eur J Lipid Sci Tech*, 2014, 116(12): 1708.
- [46] MÜLLER R H, RADTKE M, WISSING S A. Nanostructured lipid matrices for improved microencapsulation of drugs [J]. *Int J Pharmaceut*, 2002, 242(1): 121.
- [47] KUMBHAR D D, POKHARKAR V B. Engineering of a nanostructured lipid carrier for the poorly water-soluble drug, bicalutamide: physicochemical investigations [J]. *Colloid Surface A*, 2013, 416: 32.
- [48] MENDES A I, SILVA A C, CATITA J A M, et al. Miconazole-loaded nanostructured lipid carriers (NLC) for local delivery to the oral mucosa: improving antifungal activity [J]. *Colloid Surface B*, 2013, 111(6): 755.
- [49] AVERINA E S, SEEWALD G, MÜLLER R H, et al. Nanostructured lipid carriers (NLC) on the basis of Siberian pine (*Pinus sibirica*) seed oil [J]. *Pharmazie*, 2010, 65(1): 25.
- [50] ARAÚJO J, NIKOLIC S, EGEE M A, et al. Nanostructured lipid carriers for triamcinolone acetate delivery to the posterior segment of the eye [J]. *Colloid Surface B*, 2011, 88(1): 150.
- [51] 庞建云. 中药难溶性有效成分异补骨脂素纳米结构脂质载体凝胶透皮给药系统的构建与评价 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- [52] BABAZADEH A, GHANBARZADEH B, HAMISHEHKAR H. Novel nanostructured lipid carriers as a promising food grade delivery system for rutin [J]. *J Funct Foods*, 2016, 26: 167.
- [53] ZHU J, ZHUANG P, LUAN L, et al. Preparation and characterization of novel nanocarriers containing krill oil for food application [J]. *J Funct Foods*, 2015, 19: 902.
- [54] WEN Z, LIU B, ZHENG Z, et al. Preparation of liposomes entrapping essential oil from *Atractylodes macrocephala* Koidz by modified RESS technique [J]. *Chem Eng Res Des*, 2010, 88(8): 1102.
- [55] LIU D, LIU Z, WANG L, et al. Nanostructured lipid carriers as novel carrier for parenteral delivery of docetaxel [J]. *Colloid Surface B*, 2011, 85(2): 262.
- [56] CARBONE C, TEIXEIRA M C, SOUSA M C, et al. Clotrimazole-loaded Mediterranean essential oils NLC: a synergic treatment of *Candida* skin infections. [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(5): 231.
- [57] SAPORITO F, SANDRI G, BONFERONI M C, et al. Essential oil-loaded lipid nanoparticles for wound healing [J]. *Int J Nanomed*, 2018, 13: 175.
- [58] LACATUSU I, BADEA N, BADEA G, et al. Lipid nanocarriers based on natural oils with high activity against oxygen free radicals and tumor cell proliferation [J]. *Mat Sci Eng C-Mater*, 2015, 56: 88.
- [59] AVERINA E, ALLÉMAN E. Encapsulation of alimentary bioactive oils of the Baikal Lake area into pH-sensitive micro- and nano-

- particles[J]. LWT-Food Sci Technol, 2013, 53(1): 271.
- [60] DIMA C, PĂTRAȘCU L, CANTARAGIU A, et al. The kinetics of the swelling process and the release mechanisms of *Coriandrum sativum* L. essential oil from chitosan/alginate/inulin microcapsules[J]. Food Chem, 2016, 195: 39.
- [61] ZHAO X L, YANG C R, YANG K L, et al. Preparation and characterization of nanostructured lipid carriers loaded traditional Chinese medicine, zedoary turmeric oil [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2010, 36(7): 773.
- [62] WU Z, XIE L, LI Y, et al. A novel application of the vacuum distillation technology in extracting [J]. Ind Crop Prod, 2019, 139: 111.
- [63] PRAKASH B, KEDIA A, MISHRA P K, et al. Assessment of chemically characterised *Rosmarinus officinalis* L. essential oil and its major compounds as plant-based preservative in food system based on their efficacy against food-borne moulds and aflatoxin secretion and as antioxidant [J]. Int J Food Sci Tech, 2015, 50(8): 1792.
- [64] CALO J R, CRANDALL P G, O'BRYAN C A, et al. Essential oils as antimicrobials in food systems—a review[J]. Food Control, 2015, 54: 111.
- [65] GUPTA A, ERAL H B, HATTON T A, et al. Controlling and predicting droplet size of nanoemulsions: scaling relations with experimental validation[J]. Soft Matter, 2016, 12(5): 1452.
- [66] MÜLLER H, RADTKE M, WISSING S A. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations [J]. Adv Drug Deliver Rev, 2002, 54: S131.
- [67] MÜLLER R H, PETERSEN R D, HOMMOSS A, et al. Nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic dermal products [J]. Adv Drug Deliver Rev, 2007, 59(6): 522.
- [68] MONTENEGRO L, PASQUINUCCI L, ZAPPALÀ A, et al. Rosemary essential oil-loaded lipid nanoparticles: *in vivo* topical activity from gel vehicles [J]. Pharmaceutics, 2017, 9(4): 48.
- [69] KRASODOMSKAO, PAOLICELLI P, CESA S, et al. Protection and viability of fruit seeds oils by nanostructured lipid carrier (NLC) nanosuspensions [J]. J Colloid Interf Sci, 2016, 479: 25.

[责任编辑 孔晶晶]