文章编号: (2003) 01-0034-06

纳米微粒给药系统

苏德森, 王思玲

(沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: **目的** 综述纳米微粒给药系统的研究与应用。**方法** 根据国内外文献资料就纳米微粒制剂分类、纳米粒与纳米囊的辅料选择、制备方法以及纳米微粒制剂在靶向给药、口服给药、生化药物载体、中药制剂中的应用进行简要介绍。**结果** 纳米微粒给药系统正在被广泛用作药物的传递体系。**结论** 纳米微粒制剂在药物制剂领域有广阔的发展前景。

关键词: 药剂学; 综述; 纳米微粒制剂; 纳米囊; 纳米球; 纳米粒

中图分类号: R943 **文献标识码:** A

纳米技术在药物制剂中应用较早, 如《中华人民共和国药典》2000年版收载的胶体磷酸铬注射液^[1]。在实际应用过程中, 人们往往将处于纳米级的多相分散系称为纳米微粒制剂, 但从其真正含义来讲纳米微粒制剂的粒径应该小于100 nm, 其科学依据是当微粒大小在1~100 nm时, 才显示与一般粒子不同的特性。例如, 一般乳剂为热力学不稳定体系, 而纳米乳剂则是热力学稳定体系。作者就纳米微粒制剂的分类、辅料选择、制备方法及应用作简要介绍。

1 纳米微粒制剂的定义与分类

纳米微粒制剂的定义与分类, 国内外尚无统一, 有的将粒径小于1 000 nm的微粒制剂统称纳米微粒制剂。作者根据微粒分散运动状态、微粒性质的特殊性与1990年国际首届纳米科学会议规定, 认为制剂中粒子大小在 10^{-9} ~ 10^{-7} m (1~100 nm)的微粒制剂称为纳米制剂。

纳米制剂主要有溶胶与胶束、纳米囊与囊泡、纳米粒与纳米球、微乳制剂。

1.1 溶胶与胶束制剂

溶胶是分散物质的微粒大小在1~100 nm, 分散在介质中而形成的分散系。如磷酸铬注射液和常用的消毒剂5%苯扎溴铵溶液(新洁而灭溶液)等。

1.2 纳米囊与囊泡制剂

纳米囊(nanocapsule, NC)是囊状, 将药物包在膜壳内^[2, 3]。如以磷脂为辅料形成的囊泡(vesicle), 小单室脂质体及具有衣架式结构的表面活性剂所形成的囊泡。

1.3 纳米粒与纳米球

纳米粒(nanoparticle, NP)或纳米球(nanosphere, NS)共同的特点是药物分散其中成为实心的微粒, 对呈球状的称为纳米球^[4], 其非球形则称纳米粒^[5-8]。所用辅料多为天然或合成的高分

收稿日期: 2002-09-09

作者简介: 苏德森(1926-),男(汉族),辽宁葫芦岛人,教授,主要从事物理药剂学研究, Tel: (024)23843848, E-mail:SuDS2610@hotmail.com。

子材料。

1.4 微乳制剂

微乳 (microemulsion) 是分散液滴大小为 10 ~100 nm 的透明或近于透明的乳剂。临床应用的高营养输液--脂肪乳, 分散油滴的平均粒径为 0.58 μm , 则不能称为纳米微粒制剂, 而称为亚微乳比较恰当。

2 纳米微粒制剂的辅料选择^[2~8]

2.1 辅料的分类

用于制备纳米微粒制剂的辅料多为高分子聚合物。根据在体内的降解方式分类主要分为生物降解性高分子材料与非生物降解性高分子材料。

2.1.1 生物降解性高分子材料

天然高分子材料: 明胶、淀粉、白蛋白、胶原、环糊精、甲壳素和壳聚糖、磷脂等均具有生物降解性。

合成高分子材料: 聚酸酐、聚酰胺、聚烷基腈基丙烯酸酯 (PACA)、脂肪族聚酯、琼脂糖、聚乳酸等也具有可生物降解性, 并比天然高分子材料好, 其降解速度容易调控, 力学性能也更好, 正逐渐取代天然的生物降解性高分子材料。

合成生物降解性高分子材料是指在主链中含有易被水解的酯键、醚键、氨基键、酰胺键等的高分子。在合成高分子中特别受到关注的是脂肪族聚酯类高分子, 例如聚乙交酯 (PGA)、聚丙交酯 (PLA)、聚 ϵ -己内酯 (PCL) 和聚 β -羟丁酯 (PHB) 等。它们具有微生物可以合成及分解从而实现能量转换的聚 β -羟丁酯 (PHB) 相类似的结构。

2.1.2 非生物降解性高分子材料

在实际应用中发现有的天然高分子不能完全适合应用要求, 需要将天然高分子接入不同的取代基团, 改变它的性质, 成为改性的高分子材料: 如聚硅氧烷橡胶、聚醋酸乙烯酯、聚甲基丙烯酸酯、聚苯乙烯、聚酯、聚乙烯、聚四氟乙烯等均具有生物相容性。

2.2 辅料的选择

a. 辅料应具有生物相容性与生物降解性, 具有一定的机械强度、制备工艺简单并且与药物不发生化学反应。

b. 辅料降解速度与方式以及亲水性直接影响药物释放。辅料的降解可区分为均相降解和异相降解。异相降解又称表面降解, 即降解从表面发生, 由表及里。均相降解的过程则在整个材料中同时发生, 也称本体降解。降解方式对于药物的释放行为有很大影响。对于生物降解高分子而言, 最重要的性能指标是生物降解速度。影响高分子降解的因素很多, 主要是分子链上是否有可水解的键、高分子的结晶性、分子质量、亲水/疏水性以及环境因素 (如酸碱性、温度、酶、微生物) 等。不同的高分子降解速度不同, 同种高分子亦会因结晶度、分子质量和构型的不同而具有不同的降解速度。例如, P (L-LA) 具有结晶性, 其降解比无定形的 P (DL-LA) 慢, 但结晶性的 PGA

却因强亲水性而使降解速度加快。通过共聚的方法可以改变材料的结晶性和亲水性,以达到调节材料降解速度的目的。例如,性能优异的聚乙交酯-丙交酯共聚物(PLGA)在乙交酯单元含量为25%~75%时呈无定形状态,含量为50%时降解速度最快。聚己内酯(PCL)有优良的药物通透性,但结晶性较强,降解速度非常缓慢,共聚后则可降低结晶性、增加亲水性,从而改善降解性能。例如PCL-PLA和PCL-PGA二元共聚物,以及PCL-PGA-PLA三元共聚物等。此外,通过在PCL聚合物主链中引入亲水性的聚乙二醇醚(PEO)组分,生成PCL-PEO-PCL共聚物、PCL-PEO-PLA共聚物,也可达到调节聚合物降解速度和药物释放性能的目的。

c.辅料应有一定的亲水性,由于大多数药物都必须在水中溶解或分散后才能显示药效,所以为了发挥药效,必须首先保证药物在细胞内、外体液中溶解和分散。能满足此要求而被应用的天然高分子主要有壳聚糖、明胶等,合成高分子主要有聚乙二醇(PEG)、聚L-谷氨酸等。

3 纳米微粒制剂的制备方法^[8]

纳米微粒制剂的制备方法多种多样,主要根据主药与辅料的性质,选取合适的溶剂、恰当的工艺条件及适宜的物理、化学方法,纳米粒子制备的关键是控制颗粒大小和获得较窄的粒度分布。

3.1 蒸发冷凝法

应用真空蒸发,激光,加热,高频感应等方法使物质气化或形成等离子体,然后骤冷使之凝结成纳米粒子。利用此法可制备出纯度高,颗粒分散性好,粒径分布窄而小的纳米粒。

3.2 物理粉碎法

通过机械粉碎如胶体磨、高压匀浆机、微射流器等分散粉碎形成纳米微粒。此法操作简单,成本低,但易引入杂质,影响产品纯度,颗粒大小分布较宽。

3.3 沉淀法

包括直接沉淀法、均匀沉淀法、共沉淀法。

直接沉淀法是仅用沉淀操作从溶液中制备纳米微粒的方法;均匀沉淀法是通过控制生成沉淀剂的速度,减少晶粒凝聚,制备纳米微粒;共沉淀法将沉淀剂加入混合的金属盐溶液中,促使各组分均匀混合沉淀,然后加热分解以获得纳米粒。采用此法制备纳米粒时,沉淀剂的过滤、洗涤及溶液的pH值、浓度、水解速度、干燥方式、热处理等均影响粒子的大小。

例如以 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ 为原料,首先制备出 $\text{Fe}(\text{OH})_3$ 凝胶,用水重新分散后,采用沸水法,在无尘埃条件下,加入 Sn^{4+} 离子,制备出 $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 纳米微粒。

3.4 胶体化学法^[9~11]

将沉淀反应在囊泡或微乳状液中进行,使形成纳米粒。

3.4.1 囊泡中碳酸钙纳米粒子的制备

将 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 溶液中加入卵磷脂经超声波分散形成囊泡分散系,在 20°C 缓慢通入 CO_2 气体形成碳酸钙纳米微粒。

3.4.2 微乳液反应法制备 α -Fe₂O₃ 纳米粒子

取辛烷基苯酚聚氧乙烯醚和正己醇的混合溶液，振荡均匀，然后加入环己烷，振荡使其成为均匀透明的微乳液，再在搅拌下慢慢滴入被氨水饱和的环己烷，使沉淀反应完全，继续搅拌数分钟，高速离心分离沉淀物，用乙醇洗涤，则得 α -Fe₂O₃ 纳米粒子。

3.5 其他方法

化学法中尚有表面缩聚法、乳化聚合法、胶束聚合法、辐射聚合法等；物理法中有相分离法、盐析固化法、复乳法、乳化分散法、溶剂乳化法、乳化蒸发法等^[12]。

4 纳米微粒给药系统的应用

4.1 药物载体—靶向给药^[13]

将药物与载体结合起来可以避免分子的降解，使其以一种可控制方式传递到难以到达的靶细胞，纳米微粒就是这种靶向策略的主要载体^[3]。NP 作为药物载体具有下述显著优点：①载体 NP 可作为异物而被吞噬细胞吞噬，到达网状内皮系统分布集中的肝、脾、肺、骨髓、淋巴等靶部位，连接有配基、抗体、酶的载药 NP 则可主动到达受体、抗原、酶底物等所在的靶部位，显示体内分布靶向性；②到达靶部位的载药 NP，可由于载体材料的种类或配比不同而具有不同的释药速度，调整载体材料种类或配比可调整药物释放速度，制备出具缓释特性的载药 NP；③由于载药 NP 表面的粘附性及小的粒径，既有利于局部用药时滞留性的增加，也有利于增加药物与肠壁的接触面积和接触时间，提高生物利用度；④载药 NP 可以改变膜转运机制，增加药物对生物膜的透过性，有利于药物透皮吸收与细胞内药效发挥。某些学者利用离子催化聚合法制备氨基丙烯酸纳米球（PACA-NS）^[4]，用放射标记追踪或 HPLC 法研究其在动物体内的分布具有明显的器官靶向性。

此外，利用微粒大小控制药物到达部位时也可制成纳米微粒。如作用于肝部药物制剂制备粒径小于 50 nm 为好，它能穿过肝脏内皮或通过淋巴传输到脾和骨髓，也可达到肿瘤组织，最终到达肝部。如作用肺部的药物制剂就可制备粒径稍大些的粒子。

将药物制剂制成纳米微粒对提高药物生物利用度是有利的，但作为靶向制剂，仅对肝、脾部位比较有效。

4.2 口服给药^[14~17]

口服是最易被接受的给药途径，但由于胃肠道中独特的生理条件，口服给药载体须具备以下条件：①必须在胃肠道中能保护被包裹药物不被降解，可防止药物在胃酸性条件下水解，从而提高药物在胃肠道中的稳定性；②被包裹药物在胃肠道中必须有较大的吸收，以便有足够的药物送至体内靶位，确保疗效。

纳米微粒口服给药的优点：①由于 NP 粒粒径非常小，易于粘附，可增加药物与肠壁的接触面积和接触时间，提高生物利用度；②NP 口服后能通过其他转运途径促进吸收，提高作用部位的药物浓度增强药效；③选择合适的载体材料及其配比，可制备出有缓释作用的口服 NP。口服

NP 是具开发潜力的新型药物载体,有望在不远的将来作为药物载体应用于临床。纳米微粒口服给药,经过胃肠道吸收后是否具有靶向性和粘膜及通道的选择性还有待深入研究^[18]。

4.3 生化药物载体

许多生化药物如肽类易被胃肠道消化酶降解破坏,生物半衰期普遍较短,即使皮下或肌肉注射给药,生物利用度也较低,另外分配系数和扩散作用均很小,使得药物不易被亲脂性膜所摄取,很难通过生物屏障等。纳米粒给药系统具有独特的药物保护作用及控制释放特性,引起广泛的关注。但制备生化药物纳米粒时,首先必须要考虑多肽与蛋白质药物的特性,如化学结构、稳定性、生物半衰期、给药方式以及药动学和此类药物的生物节律性。其中,稳定性要受到纳米粒制备过程中所用有机溶剂、加热及超声方法的影响,为了改善其稳定性可以加入电解质,以提高热稳定性和减少可逆变性;加入亲水高分子化合物如明胶、羧甲基纤维素钠等,可在药物表面形成水化层起到保护作用;加入磷脂类化合物,进行化学修饰提高多肽的热稳定性,延长体内半衰期。Niwa 等^[12]采用 W/O 乳化-蒸发方法制备了载有亲水性多肽药物促黄体激素释放激素类似物(nafarelin acetate, NA)的纳米球,载药量比 O/W 法提高了数倍。Maria 等^[19]设计了双乳化-溶剂蒸发法制备载 L-门冬酰胺酶(L-asparaginase)的纳米球,并采用超声乳化技术制得约 200 nm 的纳米球,药物包封率达到 40%。Niwa 等^[20]利用沉淀法制备了 NA 的纳米球,制备中使用了二氯甲烷和丙酮的混合溶剂,聚合材料为丙交酯-乙交酯嵌段共聚物(PLGA),得到粒径约为 200 nm、载药量只有 10%的纳米粒。沉淀法对包封亲脂性多肽与蛋白药物(如球孢素 A, cyclosporine A)具有独特的优势,操作简单,且粒径小,载药量高,具有重要的意义。另外,值得注意的是在亲水多肽-胰岛素(Insulin)非注射给药研究中,以聚氰基丙烯酸异丁酯(PIBCA)为载体,采用界面缩聚技术,不仅载药量高,而且能很好地保护药物。

用高聚物为材料,将胰岛素包囊制成微球或微囊,为口服胰岛素制剂研究的又一发展方向。研究发现^[14],微粒剂口服后,可透过小肠上皮细胞,经派氏淋巴结(Peyer's patch)到达肝脾等各组织,粒度越小,吸收效果越好。这些特性可改变胰岛素在体内的分布,使胰岛素浓集于肝脏,发挥降糖作用,提高胰岛素口服生物利用度。

国内有人制备胰岛素聚氰基丙烯酸烷基酯微球^[21],平均粒径为 252.4 nm。给 Wistar 大鼠口服不同剂量的微球和胰岛素水溶液,结果显示,10 U·kg⁻¹和 20 U·kg⁻¹的微球可显著降糖,但二者无显著差异,5 U·kg⁻¹的微球无降糖作用。以血糖降低值计算,与皮下注射胰岛素溶液相比,口服胰岛素微球的相对生物利用度为 7.58%。王思玲等^[22]用明胶制得胰岛素明胶微粒剂,小鼠口服绝对生物利用度为 11.51%。

美国布朗大学的研究人员以聚富马酸酐和聚丙交酯-乙交酯混合物为囊材,用相转化法制备胰岛素微囊,粒径为 96.7~201 nm。电镜观察表明,该微囊经口服后可迅速穿过小肠上皮,在上皮细胞间、Peyer's patch 和肝脏中均能发现微囊。将胰岛素药物制成纳米粒,再配合其他制剂技术,有可能使口服胰岛素用于临床。

4.4 纳米中药^[23]

纳米中药是采用纳米技术将中药有效成分、有效部位、原药及其复方多种中药制成小于 100

nm 的微粒复方制剂。例如中药雄黄主要含 As_2S_3 , 对急性早幼粒白血病 (APL) 临床及细胞系有良好作用。因此徐辉碧等研究了不同粒径的雄黄微粒对 ECV-304 细胞存活率、凋亡的影响。结果当雄黄粒粒径大小在 500 nm 时凋亡率为 5.21%, 当减小至 100 nm 时, 使 ECV-304 细胞凋亡率为 68.15%, 有显著的变化。

值得提出, 纳米中药不是简单的将中药材进行粉碎至纳米数量级, 而是要针对组成中药方剂的某味中药的有效部位、有效成分进行纳米技术加工处理, 赋予传统中药以新的功能, 希望能提高生物利用度, 增强靶向性, 降低毒性及不良反应, 呈现新的药效, 拓宽原药的适应症, 丰富中药的剂型选择, 减少用药量, 节省中药资源等。

纳米技术应用于中药是我国的优势, 虽然纳米技术的发展是处于初始阶段, 但是我们应该重视纳米中药中的最基础问题研究, 如对纳米中药的制备与纳米粒子的稳定性、药效、毒性等进行全面系统研究。将纳米技术早日应用于中药, 使中药具有先进的生产工艺和现代剂型, 做到安全、有效、稳定、可控, 使中药产业成为我国国民经济中的一个新的增长点。

4.5 应用展望

纳米微粒给药系统可作为中、西药的给药载体, 特别是可作为多肽与蛋白质药物输送的载体。纳米粒的制备方法选择性大, 载体材料丰富, 可以根据药物的特性, 寻找最佳的方法和最合适的材料以达到较高的载药量及良好的体内、体外释药过程。纳米微粒制剂是一种具有应用前景的药物新剂型而日益受到研究者的重视。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[Z]北京: 化学工业出版社, 2000.741.
- [2] Meier W. Polymer nanocapsules [J]. Chem Soc Rev, 2000, 29: 295-303.
- [3] Aboubakar M, Puisieux F, Couvreur P, *et al.* Physic-chemical characterization of insulin-loaded poly(isobutylacrylate) nanocapsules obtained by interfacial polymerization[J]. Int J Pharm, 1999, 183: 63-66.
- [4] 张志荣, 廖工铁. 聚氰基丙烯酸酯毫微球的研究进展[J]. 中国药学杂志, 1994, 29(6): 323-326.
- [5] Pint JF, Muller RH. Pellets as carriers of solid lipidnanoparticles (SLN) for oral administration of drugs[J]. Pharmazie, 1999, 54(7): 506-509.
- [6] Muller RH, Mehnert W, Lucks J-S, *et al.* Solid lipidnanoparticles (SLN)-an alternative colloidal carrier system for controlled drug delivery [J]. Eur J Pharm Biopharm, 1995, 41(1): 62-69.
- [7] 王建新, 张志荣. 固体脂质纳米粒的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2001, 36(2): 73-76.
- [8] 郭永, 巩雄, 杨红秀. 纳米微粒的制备方法及其进展[J]. 化学通报, 1996, (3): 14-19.
- [9] 成国祥, 沈峰, 张红柏, 等. 反相胶束微乳反应器及其制备纳米微粒的研究进展[J]. 化学通报, 1997, (3): 14-9.
- [10] 姚松年, 钟桂荣. 卵磷脂有序体中碳酸钙超微颗粒的研究[J]. 物理化学学报, 1994, (10): 950-953.
- [11] 沈光海, 高宏成. 纳米微粒的微乳液制备方法[J]. 化学通报, 1995, (11): 6-9.
- [12] Niwa T, Takeuchi H, Hino T, *et al.* Biodegradable submicron carriers for peptide drugs: preparation of DL-PLGA nanospheres with NA by a novel emulsion-phase separation method in an oil system[J]. Int J Pharm, 1995, 121(1): 45-54.

- [13] 张华编译. 以脂质体和纳米粒为载体的抗生素靶向给药[J]. 国外医学药学分册,2000,27(6):357-359.
- [14] Emak TH, Dougherty EP, Bhagat HR, *et al.* Uptake and transport of copolymer biodegradable microspheres by rabbit peyer's patch M cell[J]. Cell Tissue Res, 1995,279:433-436.
- [15] Thanou M, Verhoef JC, Junginger HE. Chitoosan and its derivatives as intestinal absorption enhancers[J]. Adv Drug Del Rev,2001,58:S91-S101.
- [16] Niwa T, Takeuchi H, Hino T, *et al.* *In vitro* drug release behavior of *D,L*-lactide/glycolide copolymer(PLGA) nanospheres with nafarelin acetate prepared by a novel spontaneous emulsification solvent diffusion method[J]. J Pharm Sci,1994,83(5):727-732.
- [17] Gorender T, Stolnik S, Garnett MC, *et al.* A nanoparticles prepared by nanoprecipitation drug loading and release studies of a water soluble drug[J]. J Control Rel,1999,57:171-185.
- [18] 蒋曙光, 屠锡德, 刘国杰. 聚合物微粒和纳米粒用于疫苗的粘膜给药[J]. 中国药科大学学报,2000,31(4):313-318.
- [19] Maria MO, Blanco D, Cruze MEM, *et al.* Formulation of *L*-asparaginase-loaded PLGA nanoparticles:influence of polymer properties on enzyme loading activity and *in vitro* release [J]. J Controlled Release, 1998, 52 (1-2) :53-62.
- [20] Niwa T, Takeuchi H, Hino T, *et al.* *In vitro* drug release behavior of *DL*-PLGA nanospheres with NA prepared by a novel spontaneous emulsification solvent diffusion method[J]. J Pharm Sci, 1994, 83(5): 727 -732.
- [21] 张强,丁继军,叶国庆,等.口服胰岛素毫微球体外释药及对糖尿病大鼠的降血糖作用[J]. 药理学报,1998,33(2):152-156.
- [22] 王思玲, 苏德森, 顾学裘, 等.胰岛素微粒的体外释药、小鼠体内分布与绝对生物利用度[J]. 沈阳药科大学学报,2000,17(1):79-83.
- [23] 徐辉碧, 杨祥良, 谢长生, 等.纳米技术在中药研究中的应用[J]. 中国药科大学学报,2001,32(3):161-165.

Nanoparticle administration

SU De-sen, NU Si-ling

(School of pharmacy, shenyang pharmaceutical university, shenyang 110016)

Abstract: **Objective**To review the new research development of the Nanoparticle administration-nanometer preparation. **Methods** According to the recent relevant literature ,the classification, the choice of additives used nanocapsule and nanosphere, the preparation method of nanometer preparation and the application to target administration, oral administration, bio-drag vehicle and its application in the traditional medicine preparation were summarized . **Results** Nanoparticle administration has been applied to drug delivery systems. **Conclusions** The nanometer preparations have broad prospects for pharmaceutical field .

Key word: pharmaceutics; review; nano-preparation; nanocapsule; nanosphere; nanoparticle

(本篇责任编辑: 高明)