

- [7] 孟旭, 汤坚. 方便豆腐粉的物理化学特性及其生产工艺[J]. 食品与发酵工业, 2004, 30(4): 58-65.
- [8] 李端, 杨永华. 浅谈超细粉体技术应用于中药领域存在的问题[J]. 中成药, 2006, 28(5): 718-720.
- [9] 温俊达, 杨永华, 杨瑛, 等. 三七等9种中药超微粉的粒径研究[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(1): 66-67.
- [10] Klaus W. Deriving the mean primary-particle and quantities from the size distribution and the gravimetric mass of spark generated nanoparticles [J]. *J Nanop Res*, 2007, 9(2): 191-200.
- [11] 袁玉燕, 白华萍, 李凤生. 激光光散射法的原理及其在超细粉体粒度测试中的应用[J]. 兵器材料科学与工程, 2001, 24(5): 59-62.
- [12] 徐秋梅, 王伟, 王培忠, 等. 配方奶粉的冲调性与颗粒密度的关系[J]. 中国乳品工业, 2005, 33(9): 57-59.
- [13] 兰建丽, 孙忠伟, 王青云, 等. 乳粉冲调性检测方法的探讨[J]. 中国乳品工业, 2005, 33(7): 60-61.
- [14] 陈长洲, 孙冬梅, 周瑞玲, 等. 超细粉碎对沉香挥发油成分的影响[J]. 现代中药研究与实践, 2003, 17(4): 61-62.

几种纳米给药系统在改善中药 ADME /Tox 性质方面的应用

兰雪莲^{1,2}, 贾晓斌^{1,2*}, 陈彦¹, 孙斌¹, 金晓勇^{1,2}, 李连达³

(1. 江苏省中医药研究院, 江苏省中药新型给药系统应用技术重点实验室, 江苏 南京 210028;

2. 江苏大学药学院, 江苏 镇江 212013; 3. 中国中医科学院, 北京 100700)

摘要: 纳米制剂具有独特的微小体积和微观结构, 与传统制剂相比, 其显著优势在于能够在一定程度上改善药物体内过程。根据药物生物药剂学性质及各纳米给药系统在改善药物吸收、分布、代谢、排泄 (ADME), 减低药物毒性 (Tox) 等方面的特点和优势综合考察, 进行选择性的中药纳米给药剂型研发具有深远意义。重点以近年来国内外研究较为活跃的纳米脂质体、微乳、自微乳、固体脂质纳米粒为例, 与中药成分体内过程研究相结合, 从 ADME/Tox 角度, 阐述各纳米给药系统在改善中药及其活性成分体内过程方面的应用, 以期对中药纳米给药系统研究提供一定的理论指导。

关键词: 中药; 纳米给药系统; ADME

中图分类号: R283.3

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)11-1746-03

Application of several nanometer drug delivery systems to improving ADME /Tox of Chinese materia medica

LAN Xue-lian^{1,2}, JIA Xiao-bin^{1,2}, CHEN Yan¹, SUN E¹, JIN Xiao-yong^{1,2}, LI Lian-da³

(1. Jiangsu Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Provincial Key Laboratory of New Drug Delivery System & Applied Technology of Chinese Materia Medica, Nanjing 210028, China; 2. College of Pharmacy, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China; 3. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Key words: Chinese materia medica (CMM); nanometer drug delivery system; ADME

所谓纳米给药系统, 为一系列粒径在纳米级的新型微小给药系统的统称, 包括脂质体、固体脂质纳米粒、纳米球、纳米囊、微乳等, 粒径一般介于 10~500 nm^[1-2]。由于纳米粒子的微小体积和特殊结构, 使其在改善药物吸收、分布、代谢、排泄以及毒性 (absorption, distribution, metabolism, excretion/toxicity, ADME/Tox) 特性等方面显示出独特的优势。对于一些吸收差, 或代谢、消除迅速, 不能达到有效血药浓度; 分布范围广, 在靶部位不能有效聚集, 致使不良反应突出^[1]的药物进行 ADME/Tox 特性研究, 并在此指导下进行纳米给药系统研发具有重要意义。

由于功效及安全性问题, 中药及其活性成分受到越来越

多的关注。但目前大多数中药及其活性成分都是以原始的粗制剂方式进行生产, 对中药及其活性成分进行现代剂型研发非常必要。近年来对中药活性成分 ADME/Tox 的研究日益受到重视。本文以中药纳米给药系统研发为立足点, 从 ADME/Tox 角度阐述近年来研究较为活跃的纳米脂质体、微乳、自微乳、固体脂质纳米粒在改善中药活性成分体内过程研究方面的应用, 以期对中药纳米给药系统研发提供一定的理论指导。

1 纳米脂质体

纳米脂质体具有类似生物膜的结构, 具有细胞亲和性和组织相容性, 安全性高。亲脂或亲水性药物均可设计制备成脂质体^[3-5], 具有广泛适用性。药物包封后, 可受到脂质双分

收稿日期: 2008-06-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30572372); 江苏省医药高技术计划项目 (BG2007614); 江苏省中医药领军人才项目 (2006)

作者简介: 兰雪莲 (1983—), 女, 江苏南京人, 江苏大学 2006 级硕士研究生, 研究方向为中药新型给药系统。Tel: 13815409629

E-mail: lanxuelian0105@163.com

* 通讯作者 贾晓斌 Tel/Fax: (025) 85637809 E-mail: jxiaobin2005@hotmail.com

子层的保护。纳米脂质体具有被动靶向特性,静脉给药后,纳米脂质体主要被肝、脾等巨噬细胞丰富的组织吞噬。鉴于纳米脂质体的肝、脾自然靶向特性,给药后,药物在心脏、肾脏等组织的累计量显著降低,所以对于具有心脏或肾脏等组织毒性的药物制成纳米脂质体,可显著降低其毒性。另外,使用不同的聚合物对纳米脂质体进行修饰可以满足不同的治疗需求,如靶向^[6]、缓释、环境依赖性等。

中药纳米脂质体的研究受到越来越多的关注,马钱子碱脂质体^[6]、槲皮素纳米脂质体^[7]、羟基喜树碱纳米脂质体^[8,9]等在改善药物体内过程、减小药物毒性、增强药效方面显示出独特优势。水飞蓟素在油、水中微溶,胃肠道吸收少,生物利用度非常低,将水飞蓟素制备成前体脂质体后,与其混悬制剂比较,绝对生物利用度提高约3倍,药物在体内平均滞留时间(MRT)延长约2倍, C_{max} 提高约5倍。水飞蓟素前体脂质体可以增加水飞蓟素的胃肠道吸收,提高生物利用度,这可能是由于将水飞蓟素包裹,避免了其被肝微粒体酶代谢^[10]。辛夷挥发油对鼻黏膜具有一定刺激性,在临床使用上受到限制,将其制备成纳米脂质体后,急性毒必实验中,小鼠灌胃剂量相当于人日用量的222.7倍,未见明显毒性反应。鼻黏膜局部毒性实验观察到同样结果^[11]。

2 微乳、自微乳

微乳(microemulsion, ME)是由乳化剂、助乳化剂、油相和水相组成的光学上各向同性,热力学稳定的液-液分散体系,粒径一般只有10~100 nm^[12]。随着微乳研究的进一步深入,出现了自微乳药物传递系统(self-microemulsifying drug delivery system, SMEDDS)。SMEDDS是由油相、非离子表面活性剂和助乳化剂组成的均一透明、可包含药物的浓缩液,在环境温度以及温和地搅拌下,遇水自乳化形成O/W型、粒径小于100 nm的乳剂^[13]。作为一种新型的药物载体,药物在微乳中的分散性好,有利于药物在体内的吸收,可以提高药物的生物利用度。微乳可减少首过效应,增强靶向性。对于易水解的药物,制成W/O型微乳可提高药物的稳定性、延长其释放时间。通常来说,W/O型微乳可以延长水溶性药物的释放时间,起到缓释作用^[14]。微乳给药系统的开发,可用于全身治疗,亦可用于局部治疗,如经皮给药^[15]、鼻腔给药、注射给药、口服给药^[16]等。中药微乳、自微乳给药系统的开发日益受到关注,如葛根素微乳^[17]、刺五加总苷自微乳^[18]、水飞蓟素自微乳^[19,20]等。

微乳、自微乳给药系统的最显著优势是对难溶性药物的增溶作用,并进一步影响药物体内过程,提高药物生物利用度^[21]。川陈皮素具有抗炎、抗肿瘤活性,但其水溶性和油溶性均很差,口服生物利用度很低。将川陈皮素制备成自微乳,可显著促进其在大鼠小肠的吸收,以空肠吸收速率最快,吸收速率常数(K_a)为 $(0.529 \pm 0.0507) h^{-1}$,显著高于川陈皮素胶束^[22]。丹参酮、水飞蓟宾等制备成微乳纳米给药系统亦具有类似效果^[23,24]。

微乳、自微乳给药系统在降低药物不良反应、缓控释及靶向作用等方面具有综合作用效果。去甲斑蝥素主要适用于

原发性肝癌治疗,但其体内消除较快,对泌尿系统亦存在刺激性。将去甲斑蝥素制备成微乳给药系统后, $T_{1/2}$ 、MRT比其注射剂分别增加了2.48和1.27倍,绝对生物利用度增加了3.21倍,在肝、肾中的靶向指数分别为0.43和0.12,实现了药物在肝脏较多分布,在肾脏较少分布;在增强去甲斑蝥素疗效的同时,降低了泌尿系统不良反应,延长去甲斑蝥素体内作用时间^[25]。马钱子碱具有剧毒,临床应用受到限制。将马钱子碱制备成微乳用于经皮给药,平均透皮速率为 $(47.36 \pm 2.87) \mu g/(cm^2 \cdot h^{-1})$,透皮吸收行为符合Fick's第一定律,显示出持续、延时的转运特点,可提高药物局部浓度,降低全身血药浓度,避免不良反应^[26]。对微乳、自微乳进行不同修饰,可以使得微乳、自微乳给药系统具有不同的作用特点。与盐酸壳聚糖微乳相比,静脉注射透明质酸壳聚糖微乳(HAC-ME)后,川皮苷在脑中分布更多,提示HAC-ME能够作为一种将更多药物转运至脑的候选给药系统^[27]。

3 固体脂质纳米粒

固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLN)系指以固态的天然或合成类脂为载体材料,将药物包裹或内嵌于类脂核中,制成粒径约为50~1 000 nm的固体胶粒给药系统。与其他给药系统相比,SLN具有显著优势:一是采用生理相容性好、毒性低的类脂材料为载体,降低了其对人体的不良反应;二是可采用已有成熟工艺的高压均质进行工业化生产。同时,固体基质又使其具有聚合物纳米粒的优点,如可以控制药物的释放^[28]、避免药物的降解以及良好的靶向性^[28,29]等。

固体脂质纳米粒在改善中药及其活性成分体内过程研究中受到关注,已有多中中药活性成分制备成固体脂质纳米粒,如10-硝基喜树碱^[30]、水飞蓟素^[31]等。9-硝基喜树碱具有广泛抗癌活性,但注射给药后,消除快,有效血药浓度维持时间短,个体差异大;难溶于水,亦难溶于多种矿物油,稳定性差;口服生物利用度低,胃肠刺激较大。将9-硝基喜树碱制备成半固体脂质纳米粒后,与普通溶液剂相比,绝对生物利用度是后者的4倍, $t_{1/2}$ 为后者的12倍,可以明显改善个体差异大的缺点,延长体内作用时间,提高生物利用度^[32]。蟾酥提取物难溶于水,对血管有刺激性,使其抗肿瘤活性临床应用受限。将蟾酥提取物制备成固体脂质纳米粒冻干针剂后,与蟾酥水溶液相比,绝对生物利用度为后者的3倍,MRT为后者的2.3倍,肝脏的药物靶向指数(DTI)和药物选择性指数(DSI)均大于后者。蟾酥提取物固体脂质纳米粒可降低药物最高浓度,减少蟾酥提取物对血管刺激的不良反应^[33,34]。

4 其他

纳米给药系统为中药活性成分研发提供了广阔的选择空间,多种纳米给药系统应用于改善中药及其活性成分体内过程。齐墩果酸对肝脏具有良好的生物活性,临床用以治疗肝炎以及抗癌辅助治疗。以氰基丙烯酸正丁酯(BCA)为载体材料,将齐墩果酸制成纳米囊可实现药物良好的肝靶向性^[35]。灯盏花素在水及有机相中均难溶,生物利用度很低。将灯盏花素制备成纳米混悬剂后,其溶解及分散性能均显著

提高,绝对生物利用度提高11倍,MRT延长2倍^[36]。

5 讨论

中药及其活性成分的体内过程对中药能否发挥药效影响很大,一般而言,药物吸收入血是发挥临床疗效的基础。在中药研发过程中,从ADME/Tox角度,熟悉并掌握各给药系统在改善药物体内过程方面的特点和优势,针对各种中药及其活性成分的生物药剂学性质和治疗作用需要进行综合选择,有利于对药物进行更为有效地开发,对指导中药剂型开发具有深远意义。

提高药物生物利用度,提高靶部位浓度,避免峰谷现象,降低不良反应,是中药研发过程中关注的热点。大量研究表明:中药纳米化不仅可以有效提高药物吸收度,减少药物用量,消除或降低药物不良反应,而且在药物缓控释及靶向作用等方面均具有显著作用。

纳米给药系统研发过程中尚存在一些急需解决的问题,如微乳制备过程中乳化剂的大量使用,脂质体的泄露,纳米给药系统的中试及其工业化推广等。尽管如此,相对于传统制剂而言,纳米给药系统在改善中药及其活性成分ADME等特性方面显示出独特的优势,可根据中药活性成分的性质及药物研发的不同需求进行选择。ADME/Tox指导下的中药纳米给药系统研发可为新药临床前研究提供基础,具有深远意义。

参考文献:

- [1] 廖应照,李泽辉. 纳米给药系统的研究与比较 [J]. 天津药学, 2003, 15(4): 47-51.
- [2] 李立民,陈庆华. 纳米给药系统的淋巴靶向作用研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(24): 1847-1850.
- [3] Nishioka T, Havinga R, Tazuma S, et al. Administration of phosphatidylcholine-cholesterol liposomes partially reconstitutes fat absorption in chronically bile-diverted rats [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1636(2-3): 90-98.
- [4] Vojta A, Scheuring J, Neumaier N, et al. Determination of liposome size: A tool for protein reconstitution [J]. *Anal Biochem*, 347(1): 24-33.
- [5] Visser C, Stevanovic S, Voorwinden L H, et al. Targeting liposome with protein drugs to the blood-brain barrier *in vitro* [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2005, 25(2-3): 299-305.
- [6] 张路,简江波,袁媛,等. 纳米马钱子碱脂质体制作工艺研究 [J]. 中成药, 2005, 27(6): 632-637.
- [7] 袁志平,陈俐娟,魏于全,等. 纳米脂质体槲皮素对肝癌腹水抑制效应实验研究 [J]. 癌症, 2006, 25(8): 941-945.
- [8] 何文,吴燕,代文兵,等. 羟基喜树碱包衣纳米脂质体的制备及在小鼠体内组织分布的研究 [J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(3): 196-200.
- [9] 何文,吴燕,李东,等. 羟基喜树碱包衣纳米脂质体在小鼠体内的抗肿瘤活性研究 [J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(17): 1328-1330.
- [10] Xiao Y Y, Song Y M, Chen P, et al. Preparation of silymarin proliposome: A new way to increase oral bioavailability of silymarin in beagle dogs [J]. *Int J Pharm*, 2006, 319(1-2): 162-168.
- [11] 路薇薇,吴敏,莫政君,等. 辛夷挥发油纳米脂质体的毒性研究 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2007, 27(6): 689-692.
- [12] 潘国梁,贾晓斌,魏惠华,等. 药用微乳伪三元相图的几种制备方法比较研究 [J]. 中国药房, 2006, 17(1): 21-23.
- [13] 刘明星,王义明,罗国安. 自微乳药物传递系统的研究进展 [J]. 药学进展, 2006, 30(9): 397-403.
- [14] 杨惊宇,严冬. 新型药物剂型—微乳 [J]. 中国医学工程, 2005, 13(4): 378-381.
- [15] Peira E, Carlotti M E, Trotta C, et al. Positively changed microemulsions for topical application [J]. *Int J Pharm*, 2008, 346(1-2): 119-123.
- [16] 姚晖,张继平. 微乳制剂的吸收特性研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(9): 872-873.
- [17] 潘国梁. 中药微乳—葛根素微乳的研究 [D]. 镇江: 江苏大学, 2005.
- [18] 赵海燕,刘建平,唐善蓉,等. 刺五加总苷自微乳制备工艺的研究 [J]. 中草药, 2006, 37(4): 521-524.
- [19] 刘琳婕,逢秀娟,张伟,等. 水飞蓟素自微乳的研制 [J]. 沈阳药科大学学报, 2007, 24(7): 532-536.
- [20] 肖衍宇,宋梅,陈志鹏,等. 水飞蓟素自微乳的制备 [J]. 中国医药工业杂志, 2005, 36(11): 678-681.
- [21] 袁海建,陈彦,贾晓斌,等. 自微乳药物传递系统及其在中药制剂研究中的应用 [J]. 中国药房, 2008, 19(6): 456-459.
- [22] 姚静,卢韵,周建平,等. 川陈皮素自微乳的制备及其大鼠在体肠吸收动力学 [J]. 中国药科大学学报, 2007, 38(1): 35-38.
- [23] 李红磊,张忠义,马蕾蕾,等. 丹参酮微乳的制备及大鼠在体肠吸收 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(11): 1024-1027.
- [24] 赵锦花,许世信,孙多先. 水飞蓟素自微乳制剂的制备 [J]. 天津大学学报, 2006, 39: 39-41.
- [25] 张莉,向东,洪净,等. 肝靶向去甲斑蝥素微乳的研究 [J]. 药学报, 2004, 39(8): 650-655.
- [26] 宋金春,王玉广. 马钱子碱微乳的制备及其体外透皮吸收的研究 [J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(12): 928-931.
- [27] Yao J, Zhou J P, Ping Q, et al. Distribution of nobiletin chitosan-based microemulsions in brain following i. v. injection in mice [J]. *Int J Pharm*, 2007, 10: 10.
- [28] Jaspart S, Bertholet P, Piel G, et al. Solid lipid micro-particles as a sustained release system for pulmonary drug delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 61(1): 47-56.
- [29] Chattopadhyay P, Shekunov B Y, Cipolla D, et al. Production of solid lipid nanoparticle suspensions using supercritical fluid extraction of emulsions (SFEE) for pulmonary delivery using the AERx system [J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2007, 59(6): 444-453.
- [30] 西娜,侯连兵,阎玺庆,等. 10-硝基喜树碱半固体脂质纳米粒的研制与稳定性考察 [J]. 中药材, 2006, 29(1): 63-66.
- [31] 何军,侯世祥,李建芳,等. 不同粒径的水飞蓟素固体脂质纳米粒口服吸收比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(21): 1651-1653.
- [32] 李嫒,方晓玲,沙选宜,等. 9-硝基喜树碱半固体脂质纳米粒的制备及大鼠的药理学研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2004, 35(10): 599-602.
- [33] 杨勇,李建芳,芦洁,等. 糖醛固体脂质纳米粒冻干制剂体内药代动力学研究 [J]. 中成药, 2006, 28(6): 787-790.
- [34] 杨勇,李建芳,祝林,等. 糖醛固体脂质纳米粒冻干制剂小鼠体内分布的研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2007, 8(5): 354-371.
- [35] 李新中. 齐墩果酸氨基丙烯酸正丁酯纳米囊的制备及其肝靶向性研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2007.
- [36] Shen Z Y, Ke X, Ping Q N, et al. Preparation of breviscapine nanosuspension and its pharmacokinetic behavior in rats [J]. *Chin J Nat Med*, 2007, 5(1): 50-55.