

纳米技术应用于中药制剂的研究进展

张洪兵¹, 朱雪瑜², 张铁军^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院, 天津 300193

摘 要: 中药产生的药理作用不完全归因于其特有的化学组分及成分结构, 还与药物的物理状态密切相关。将纳米技术引入现代中药制剂的研究与开发, 有望将中药制成高效、速效、长效、剂量小、不良反应少、服用方便的现代制剂, 可以提高中药的临床疗效, 扩大中药的应用范围, 并且丰富中药的理论研究。对近年来纳米技术在中药制剂研究中显现的优势与应用进行综述。

关键词: 纳米技术; 中药; 纳米中药; 中药制剂

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2011)03 - 0208 - 04

Advances in study on nanotechnology used in Chinese materia medica preparation

ZHANG Hong-bing¹, ZHU Xue-yu², ZHANG Tie-jun²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: The pharmacological function of Chinese materia medica (CMM) does not entirely due to its unique chemical composition and constituent structure, it is also closely related to its physical condition. Introducing modern nanotechnology into the research and development of CMM preparation, CMM is expected to be made modern formulations which is efficient, quick, long-lasting, small doses, little adverse reactions, and easy to take. That can expand the research of the theory of CMM and enlarge the range of the application in TCM. In this article the recent application of nanotechnology in the research of TCM preparation has been reviewed.

Key words: nanotechnology; CMM; Nano-scale CMM; CMM preparation

中医药学是我国的国粹, 有几千年的发展历史, 在保障人民身体健康、防病治病中发挥了重要作用。药物制剂是药物的载体和进入体内的物质形式。中药传统剂型制剂工艺粗放、服药量大、机体吸收率低, 很难充分发挥其功效。尽管现代中药制剂如滴丸、注射剂等新剂型相继问世, 一定程度上促进了中药现代化发展, 但要真正实现中药产业的国际化, 就迫切需要现代科学技术与中医药学相结合。近年来, 纳米技术飞速发展, 并逐渐向生物医学领域渗透。运用纳米技术发展中药制剂, 必将大大提高中药的现代化水平, 实现中药剂型的多样化, 充分发挥其疗效, 促进中药研究、临床应用和产业的发展。

纳米技术在 20 世纪 80 年代末诞生并迅速崛起, 是一门在 0.1~100 nm 空间尺度内操纵原子和分子, 对材料进行加工、制造, 使其成为具有特定性能的产品, 或对物质进行研究、掌握其原子和分子

的规律及特征的高新技术学科。纳米体系既不完全适合于描述宏观领域的牛顿经典力学规律, 又不完全适合于描述微观领域的量子力学规律, 它表现出许多独特的性能。现代研究表明生物体对药物的吸收、代谢是一个复杂的过程, 这不仅与药物本身特有的化学组分有关, 还与药物的物理性状密切相关。当药物粒子尺寸达到纳米级时, 由于量子尺寸效应和表面效应, 粒子呈现出新的物理、化学和生物学特性。因此, 在中药研究中应用纳米技术, 可能使药物活性和生物利用度提高, 甚至产生新的特性。杨祥良等^[1]率先提出了“纳米中药”的概念, 认为纳米中药是指运用纳米技术制造的粒径小于 100 nm 的中药有效成分、有效部位、原药及其复方制剂。

1 纳米技术在中药研究中的优势^[2]

1.1 提高生物利用度

采用纳米技术加工中药, 使药物颗粒达到超细粉末的水平, 比表面积和黏附性显著增大, 药物在

收稿日期: 2011-01-18

作者简介: 张洪兵 (1988—), 男, 江苏人, 天津中医药大学中药学专业硕士研究生, 主要从事中药化学研究。

*通讯作者 张铁军 Tel: (022)23006848 E-mail: tiejunzh2000@yahoo.com.cn

胃肠道里的溶解度明显增加,与肠壁接触时间延长,从而增加药物的生物利用度。何军等^[3]采用大鼠对不同粒径的水飞蓟素固体脂质纳米粒口服吸收进行了比较研究,发现 150 nm 固体脂质纳米粒的生物利用度明显高于粒径为 500 nm 和 1 000 nm 两种制剂,粒径大小对水飞蓟素的口服吸收有显著影响。采用纳米技术加工中药,可使植物的细胞壁破碎,易于有效成分的渗出。灵芝孢子具有坚韧双层孢壁,一般粉碎技术难将其破壁,不能提取其中的脂质活性物质,因而使其功效大打折扣。徐彩菊等^[4]发现,经纳米技术破壁处理后的灵芝孢子,其有效成分能充分地释放出来,因而能显著提高小鼠细胞免疫、体液免疫功能和 NK 细胞杀伤能力。

1.2 增强药物靶向性

纳米中药由于其粒径和形态的特点,容易被肝脏的枯否细胞捕捉和吞噬,使药物在肝脏中聚集,然后逐步降解、释放到血液。Mu 等^[5]研究发现,以含有维生素 E 琥珀酸聚乙二醇酯的可生物降解的聚合物为基质制备的纳米粒可为抗肿瘤药物紫杉醇提供理想的溶解度,并能实现药物的靶向给药。陈江浩等^[6]研究发现,阿霉素聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒可以改变阿霉素在大鼠体内分布特征,对肝、脾表现出明显的靶向性,而血、心、肺、肾中的药物分布则减少。胡展红等^[7]制备的新型乳糖化-去甲斑蝥素纳米粒,能有效地靶向于肿瘤组织,抑制肿瘤的生长。

1.3 缓释作用

应用纳米技术将中药制成各种缓释制剂,以药物-载体复合物形式进入体内,药物通过囊壁沥滤、渗透和扩散从纳米囊中释放出来,或者纳米粒基质本身的溶蚀使其中的药物被缓慢释放出来,可延长一些药性剧烈而药效时间短的中药在体内的作用时间,从而达到缓释效果^[8]。选择合适的纳米微粒,将麝香、樟脑、冰片等包裹、处理,使其在人体内缓释,可起到作用缓和而持久、不良反应较少的效果^[9]。沈泽天等^[10]的实验表明,紫杉醇和多希紫杉醇温敏纳米胶束的急性毒性、对外周血白细胞及血小板的影响小于传统制剂,且热疗时的毒性更小。

1.4 促进药物通过生物屏障

纳米载体可以增强药物对生物膜、不同种类的黏膜和细胞膜的穿透性,使药物到达一些特殊的病变部位^[11]。给小鼠注射喜树碱固体脂质纳米粒后,喜树碱在小鼠的脑、肝、心及脾脏富集,其中脑部

AUC/剂量和平均驻留时间分别提高 10.4、4.0 倍,说明此种形式的纳米粒子能够通过血脑屏障^[12]。

1.5 丰富中药剂型

传统中药剂型相对老化、单一。近年来现代中药如滴丸、注射剂、透皮吸收剂等相继出现,但与化学药等相比,现代中药剂型数量仍相对较少、品种较为单一。纳米中药粒径小、选择吸附性强,有更强的穿透力。利用纳米技术和纳米材料无疑是丰富中药剂型,促进中药现代化发展的有效途径。

2 纳米技术在中药制剂中的应用

2.1 纳米超微化技术

纳米超微化技术主要用于改进某些药物的难溶性或保护某些药物的特殊活性,适用于不宜进行工业化提取工艺的某些中药,如矿物药、贵重药、有毒中药、有效成分易受湿热破坏的药物、有效成分不明的药物。目前比较常用的是超微粉碎技术,即利用机械或流体动力的方法将物质颗粒粉碎至粒径小于 10 μm 的过程。超微粉碎设备可分为机械粉碎机、气流粉碎机、超声波粉碎机。边可君等^[13]采用温度可控(-30~50 $^{\circ}\text{C}$)、惰性气氛的高能球磨装置制备纳米石决明:将石决明置于配有深冷外套的惰性气氛的球磨罐中,同时装入磨球,磨球与石决明粉比保持在 15:1~5:1,控制高能球磨机的转速(200~400 r/min)和时间(2~60 h),获得了平均粒度不大于 100 nm 的石决明粉末。利用气流粉碎技术生产的甘草微胶囊微粒,平均粒径为 19 nm,这样的纳米粒可穿越血脑屏障,实现脑位靶向^[14]。

2.2 纳米包复技术

目前纳米包复化学药品和生物制品的技术在世界药学领域是最受关注的前沿技术之一。根据待包复的中药性质的不同,可选取不同的纳米包复技术,将药物包裹或嵌入液晶、液膜、脂质、类脂蛋白以及生物降解高分子物质中制成微粒、复合型乳剂、脂质体等各种类型的胶体或混悬系统,通过注射或其他方法给药后,这些微粒选择性地聚积于肝、脾、淋巴部位释放,发挥疗效。

2.2.1 纳米脂质体 纳米脂质体是一种具有与生物膜性质类似的磷脂双分子层结构载体,制备简单,应用方便,可多用途给药,利用其所具有的结构可修饰性能开发出隐形脂质体、免疫脂质体等特殊载药系统。脂质体作为药物载体具有独特的优势,可保护药物免受降解、到达靶向部位和减少不良反应。纳米脂质体的制备方法主要有超声分散法、逆相蒸

发法等。作文英等^[15]采用逆相蒸发法制备了黄芩苷脂质体,与黄芩苷水溶液相比,黄芩苷脂质体能显著改变黄芩苷在小鼠体内的分布,使黄芩苷主要分布于肝、脾,且具有缓释作用,说明以脂质体为载体,将黄芩苷用于肝炎的靶向治疗是可行的。

2.2.2 固体脂质纳米粒 固体脂质纳米粒是以多种类脂材料如脂肪酸、脂肪醇及磷脂等为载体,将药物包裹于类脂材料中制成的固体颗粒,主要适用于亲脂性药物。固体脂质纳米粒主要由脂质、乳化剂和助乳化剂、药物 3 部分组成,常用高压乳匀法和微乳法制备。Li 等^[16]选择水飞蓟宾和汉防己甲素为实验药物,采用高压乳匀法将其分别包载于固体脂质纳米粒,粒径为 (157 ± 8) nm,平均包封率为 95.64%。梅之南等^[17]将雷公藤内酯醇制成固体脂质纳米粒,药理实验显示雷公藤内酯醇固体脂质纳米粒能降低雷公藤内酯醇对小鼠肝毒性。陈大兵等^[18]采用乳化蒸发-低温固化法制备紫杉醇长循环固体脂质纳米粒,使药物在体内的滞留时间延长。据辉等^[19]以薄膜超声法制备姜黄素固体脂质纳米粒,平均粒径为 (145.6 ± 5) nm,包封率为 $(97.426 \pm 0.39)\%$ 。

2.2.3 纳米乳 纳米乳是粒径为 10~100 nm 的乳滴分散在另一种液体中形成的胶体分散系统,物理稳定性好,具有提高难溶性药物在水中的溶解性、延长包裹的药物保质期、提高生物利用度等优点。孙红武等^[20]用油相肉豆蔻酸异丙酯、表面活性剂聚氧乙烯蓖麻油和助表面活性剂甘油,制备盐酸小檗碱纳米乳,并对其理化性质进行研究,结果表明盐酸小檗碱纳米乳是一种质量稳定的毫微粒制剂。

2.2.4 聚合物纳米粒 聚合物纳米粒是一种新型的药物载体,由聚乳酸、聚丙交酯-乙交酯、壳聚糖和明胶等能够生物降解的高分子材料制备,主要有纳米球和纳米囊,制备方法主要有沉淀法、乳化-溶剂挥发法等。李军等^[21]用自乳化溶剂蒸发法制备负载醋酸酯的聚乙二醇单甲醚-b-聚乳酸两亲性二嵌段共聚物纳米分散液,粒径小于 300 nm。张一帆^[22]以聚乳酸-聚乙醇酸(50:50)为载体制备了双黄连聚乳酸纳米粒,包封率良好。董岸杰等^[23]制备了负载紫杉醇的聚乙二醇-b-聚(D,L-乳酸)两亲性嵌段共聚物核-壳型纳米囊,粒径为 36 nm,包封率达 90%以上。

3 结语

纳米技术对中药领域的影响是多方面的,涉及

中药制剂、中药化学等众多学科^[24]。纳米技术在中药研究中的应用,提高了药物的制剂水平,同时也为纳米中药的研制提供了一定的基础,这将给中医药带来革命性的发展。然而传统中药纳米化后,其理化特性、生物活性等方面有可能发生改变,原有药物功效有可能增强,也有可能减弱或消失,甚至出现新的不良反应。中药成分极其复杂,不同成分作用的部位、靶点不同,产生的作用机制不同,制备的纳米粒也应不同,因此纳米中药的研究尚待突破。目前,应重点加强纳米中药的基础研究,建立相应的药效学和毒理学的系统评价方法,使纳米中药有自己的一套质量标准,为纳米中药产业化构建技术平台,进而推动整个中药产业的革新和进步。纳米技术的介入,必将促进中药生产走向工程化、标准化和规模化,并有望将中药制成高效、速效、长效、剂量小、不良反应少、服用方便的现代制剂,符合国际主流市场对产品的要求,最终实现中药产业的现代化和国际化。

参考文献

- [1] 杨祥良,徐辉碧,谢长生,等.基于纳米技术的中药基础问题研究[J].华中理工大学学报,2000,28(12):104-105.
- [2] 兰雪莲,贾晓斌,陈彦,等.几种纳米给药系统在改善中药 ADME/Tox 性质方面的应用[J].中草药,2008,39(11):1746-1748.
- [3] 何军,侯世祥,奉建芳,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.
- [4] 徐彩菊,章荣华,孟佳,等.纳米灵芝破壁孢子粉对小鼠免疫功能的影响[J].中药药理与临床,2005,21(5):36-37.
- [5] Mu L, Feng S S. A novel controlled release formulation for the anticancer drug paclitaxel (Taxol): PLGA nanoparticles containing vitamin E TPGS [J]. *J Controlled Release*, 2003, 86(1): 33-48.
- [6] 陈江浩,王执民,吴道澄,等. HPLC 法测定阿霉素毫微粒经肝动脉灌注后大鼠体内的早期动态分布[J].第四军医大学学报,2000,21(1):89-91.
- [7] 胡展红,周奕,张学农.乳糖化-去甲斑蝥素纳米粒的肝靶向抗癌活性研究[J].中草药,2010,41(12):2005-2010.
- [8] 许海玉,张铁军,赵平,等.中药缓控释制剂的研究现状及研发思路[J].药物评价研究,2010,33(1):30-35.
- [9] 肖延龄,李伯.载药纳米微粒与中药现代化[J].中

- 草药, 2002, 33(5): 385-388.
- [10] 沈泽天, 杨 觅, 禹立霞, 等. 紫杉类药物温敏纳米胶束的小鼠 LD₅₀ 及其毒性差异 [J]. 江苏医药, 2008, 34(1): 56-58.
- [11] 周闻舞, 顾海铮. 壳聚糖微/纳米粒在定向给药系统中的应用研究 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(4): 290-295.
- [12] 杨时成, 朱家璧, 梁秉文, 等. 喜树碱固体脂质纳米粒的研究 [J]. 药学学报, 1999, 34(2): 146-150.
- [13] 边可君, 杨祥良, 徐碧辉, 等. 纳米石决明的研究 [J]. 中成药, 2003, 25(4): 296-299.
- [14] Yang S C, Zhu J B, Lu Y, *et al.* Body distribution of camptothecin, solid lipid nanopartocles after oral administration [J]. *Pharm Res*, 2005, 16(5): 751-757.
- [15] 作文英, 薛红安, 席枝侠, 等. 黄芩苷脂质体的制备及在小鼠体内的分布 [J]. 中国生化药物杂志, 2004, 25(5): 282-283.
- [16] Li Y C, Dong L, Jia A, *et al.* Preparation of solid lipid nanoparticles loaded with traditional Chinese medicine by high-pressure homogenization [J]. *J South Med Univ*, 2006, 25(5): 541-544.
- [17] 梅之南, 杨亚江, 徐碧辉, 等. 固体脂质纳米粒降低雷公藤内酯醇肝毒性的实验研究 [J]. 中草药, 2003, 34(9): 817-819.
- [18] 陈大兵, 杨天智, 吕万良, 等. 紫杉醇长循环固态脂质纳米粒的制备和体内外研究 [J]. 药学学报, 2002, 37(1): 54-58.
- [19] 琚 辉, 郝存江, 尹 飞, 等. 姜黄素固体脂质纳米粒制备及表征 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(6): 420-423.
- [20] 孙红武, 欧阳五庆. 盐酸小檗碱纳米乳的制备及其理化性质研究 [J]. 中草药, 2007, 38(10): 1476-1480.
- [21] 李 军, 邓联东, 姚春梅, 等. V_E 醋酸酯两亲性嵌段共聚物纳米分散液的制备 [J]. 生物医学工程学杂志, 2009, 26(1): 101-104.
- [22] 张一帆. 双黄连纳米的制备工艺的研究 [J]. 海峡药学, 2010, 22(1): 22-23.
- [23] 董岸杰, 邓联东, 孙多先, 等. 紫杉醇两亲嵌段共聚物纳米囊的研究 [J]. 药学学报, 2004, 39(2): 149-152.
- [24] 吴 芸, 严国俊, 蔡宝昌. 纳米技术在中药领域的研究进展 [J]. 中草药, 2011, 42(2): 403-408.

中草药杂志社 4 种期刊为允许刊载处方药广告的医药专业媒体

据国家食品药品监督管理局、国家工商行政管理局和国家新闻出版总署发布的通知, 中草药杂志社编辑出版的《现代药物与临床》、《中草药》、*Chinese Herbal Medicines* (CHM, 中草药英文版)、《药物评价研究》4 本期刊作为医药专业媒体, 允许发布“粉针剂、大输液类和已经正式发文明确必须凭医生处方才能销售、购买和使用的品种以及抗生素类的处方药”广告。