

· 中药现代化论坛 ·

纳米技术在现代中药制剂中的应用

李泳雪¹, 王春龙², 李 杰^{3*}

(1. 广东省潮州市药品检验所, 广东 潮州 521000; 2. 天津药物研究院, 天津 300193; 3. 汕头蛇滨制药厂, 广东 汕头 515041)

摘要: 随着纳米技术的不断发展, 其在医药领域中已占有重要的位置, 尤其是在中药制剂中的应用将具有重要的临床价值。针对国内外关心的纳米技术浅谈其在中药制剂中的应用, 对纳米技术在中药制剂中应用的优缺点、应用范围及前景预测进行了综述。

关键词: 纳米技术; 中药制剂; 靶向给药

中图分类号: R283.3 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)08-0673-03

Application of nanotechnique to modern preparation of Chinese materia medica

LI Yong-xue¹, WANG Chun-long², LI Jie³

(1. Chaozhou Institute for Drug Control in Guangdong Province, Chaozhou 521000, China; 2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China; 3. Tuobin Pharmaceutical Factory, Shantou 515041, China)

Key words nano technique; preparation of Chinese materia medica; target administration

纳米技术是将物质制成粒径为 1~1 000 nm 颗粒的技术, 早在 20 世纪 50~70 年代就有人将纳米技术应用到医药领域, 当时的主要目的是用于抗癌类药物的靶向给药以降低其毒副作用。本文就纳米技术在中药中的应用话题, 浅谈纳米技术在现代中药制剂中应用的优缺点、应用范围及前景预测。

1 纳米技术在现代中药制剂中应用的优缺点

有人认为纳米技术在中药方面的应用是一件新生事物, 其实早在 20 世纪 80 年代国内就有人研究中药的脂质体、毫微粒(囊)、胶体溶液、毫微乳等, 虽未见有关该类中药制剂在临床上应用的研究报道, 但一些有远见的大专院校、科研单位已投入一定的人力、物力开展相应的基础研究, 为纳米技术在现代中药制剂中的应用打下了一定的基础。

1.1 靶向给药: 应用脂质体、纳米颗粒、胶体溶液、毫微乳等技术^[1]将中药(主要是有效成分、有效部位或提取物)运送到人体的病患部位, 可降低某些中药的副作用, 提高治疗效果。虽然中药中的“使药”具有导向作用, 但中药的有效成分、有效部位或复方中药的提取物很难自动运送到人体的病患部位, 只有利用特定技术才可能有效地将中药运送到预防疾病部位发挥药物作用效果。

1.2 增加中药的溶解性和溶出速率: 如何提高难溶性(或不溶性)中药的溶解度和溶出速度对于中药的临床应用极为重要。有些中药不但不溶于水, 甚至不溶于有机溶剂, 利用脂质体、纳米颗粒等纳米技术^[2]可有效地改善这些中药的溶解度和溶出度, 使以前由于药物自身难溶所限制的临床应用得到改善。虽然目前国家药品监督管理局(SDA)对固体中药制剂未明确要求进行体外溶出试验, 但体外溶出仍是中药现代化制剂的重要检测手段之一。

1.3 提高中药的临床疗效, 降低其剂量: 有些中药由于自身的溶解度、稳定性(如内酯类成分)等因素, 其疗效无法真正体现, 临床上往往需提高剂量以达到作用效果, 但有时由于剂量过大既给患者带来用药不便, 又可能会带来相应的毒副作用, 利用纳米技术将中药制成 1~1 000 nm 的颗粒^[3], 可有效地提高该类中药的生物有效性和稳定性, 降低用药剂量, 改善病人用药的顺应性。

1.4 改善中药作用方式和时程: 利用 liposome, nanoparticles, micelles, nanoemulsions 等技术将药物设计成体内特定分布区、特定生理环境或按特定时间释放的中药制剂, 可改变中药的体内作用方式(不同于传统方式), 有人称之为“智能给药系统”或

* 收稿日期: 2002-01-10

作者简介: 李泳雪(1956-), 女, 广东省潮州市人, 1980年毕业于上海第一医学院药理学系, 副主任药师, 主要从事药品检验, 中药指纹图谱、缓、控释、靶向制剂的研究。Tel (0768) 2298038 E-mail Lyx1004@sohu.com

“反馈调节给药系统”。例如:可将降糖类中药用对血糖敏感的高分子材料包裹成 1~ 500 nm 的颗粒(与胰岛素制法类似),该颗粒进入体内后,只有在血糖升高到一定程度后,才释放包裹于其中的中药,从而可在提高药物生物有效性的同时,降低药物的毒副作用。亦可利用人体血压的变化,将降压类中药制成包裹的纳米颗粒,用于高血压的治疗。如果这两种方法能研究成功对中药制剂的现代化将作出重大贡献

1.5 提高中药的生物(靶向)黏附性:生物(靶向)黏附的一个重要指标是药物的粒度与粒度分布,纳米颗粒可有效地避免中药生物(靶向)黏附的机体排异性的异物感,亦可利用纳米技术控制颗粒的粒度以控制药物的靶向黏附性(区域、时间、强度)^[4]。为了提高有些中药的临床疗效,降低其副作用,制成(靶向)黏附制剂^[5,6](或凝胶剂、透皮制剂、贴剂、靶向黏附毫微粒)均需控制其粒度及粒度分布,以提高其作用效果和黏附性能,改善中药作用效果

1.6 改善中药纳米微粒表面的亲水亲油性:纳米颗粒可进行表面修饰改变一些中药制剂的亲水亲油性^[7],从而可根据不同用药目的将中药颗粒制成不同溶解性能、不同溶解程度的毫微粒,提高中药的生物有效性、靶向性和疾病治疗的特异性

1.7 提高与人体蛋白的相互作用性:纳米颗粒的一个重要特性是与人体内蛋白相结合^[8],中药的毫微粒亦不例外。利用生物转运可将中药定量运送到细胞或组织内部,纳米颗粒与人体蛋白的结合或相互作用可阻断疾病的发展或治疗疾病^[9],可提高中药对癌症、艾滋病等疑难病症的治疗效果

1.8 改善药物剂间比例:将中药根据不同用药目的制成缓、控释、靶向制剂、注射剂(或输液),根据病人的不同情况的条件给予不同剂型、不同剂量的中药有效成分、有效部位或复方中药提取物,既方便病人用药,亦可将中药纳米颗粒制成不同时间释放出不同剂量的中药制剂

1.9 降低用餐前后用药的差异性:由于纳米颗粒可进行表面修饰,可根据中药的理化性质、用药目的改变中药毫微粒表面的理化性质,改善或改变植物药自身的体内分布与转动特性,使其免受食物的影响,从而可改变药物服用时间上的差异性,用药时可不考虑餐前或餐后问题(或少考虑该类问题)。

1.10 降低药物的个体差异:纳米技术在药物制剂领域应用的重要标志之一是降低药物的个体差异。目前临床上应用的中药制剂基本上都存在着一定的

个体差异,几乎没有一个中药制剂的临床有效率为 100% (与个体差异有关)。应用纳米技术将中药制成毫微粒或进行表面修饰可降低其吸收方面的个体差异,提高药物对病群的有效率。中药毫微粒的临床作用可能会发生意想不到的变化

1.11 纳米技术在中药制剂中应用的缺点:主要是成本高与产业化难度大。将药物制成脂质体、毫微粒(囊)、胶体溶液等将会在一定程度上提高制作成本。目前,将该类技术产业化还有设备、仪器、监控方面的难度

2 纳米技术在药物制剂中的应用范围

由于纳米技术在中药制剂中的应用具有上述优点,如能解决成本及产业化问题,将在以下方面中应用:

2.1 改善提高中药的溶解度与生物有效性:在纳米技术出现以前,有些中药在水(或油)中溶解度较低,无法制成适宜的制剂形式用于临床,临床上有时需加大剂量来达到药效,加大剂量可能会带来相应的副作用,同时也是资源的浪费。应用纳米技术可解决中药的溶解问题^[10],提高这类中药制剂的有效性,亦可制成更适宜于临床应用的剂型。

2.2 非注射及注射给药的缓、控释制剂:有些半衰期短的中药采用一般手段无法达到缓、控释目的,与半衰期短的西药类似,需频繁给药才可维持体内有效血药浓度,对患者和医务人员都不方便。采用纳米技术可将此类中药制成注射或非注射给药的缓、控释制剂方便患者用药。

2.3 靶向给药方面:根据体内不同部位生理环境、酶和细菌分布、细胞分布、网状结构、淋巴分布的不同,可采用不同高分子材料或进行表面修饰制成需要的中药纳米颗粒可将中药运送到不同的靶区,亦可采用体内外结合的方法制成磁性纳米颗粒达到靶向给药的目的,这对提高中药的疗效、降低其副作用具有十分重要的意义,对中药现代化亦将产生深远的影响

2.4 降低中药的体间及个体差异:普通制剂的个体差异较大,如前所述,将中药制成毫微粒、脂质体、毫微乳等,再以适宜的制剂形式给药可大大降低药物的体间和个体差异,降低或避免食物对中药吸收的影响,这将加快现代中药制剂的发展,扩大中药制剂的应用范围

2.5 智能给药系统(反馈调节):利用纳米技术将中药有效成分、有效部位群或提取物制成毫微粒、脂质体等,再进行适宜的表面修饰、嫁接对生理环境中某

些酶、pH 蛋白等变化敏感的高分子材料,使其收集其中的某些变化因子来控制该类中药制剂的药物释放,将对中药制剂的发展产生积极的影响。

2.6 降低某些中药的胃肠刺激:口服中药对胃肠的刺激与药物的粒度和释放速度有关,如能降低药物在胃内局部“堆积”释放,可避免或降低该类药物胃肠刺激^[11],将对胃肠刺激的药物制成毫微粒、毫微乳、胶束等再辅以适宜的给药形式,可大幅度降低药物对胃肠的刺激,改善患者用药的顺应性。

3 前景预测

纳米技术的应用前景取决于科学和技术的发展,包括物理化学、生命科学、生物化学、材料学、遗传学和化学工程的发展,中药制剂的发展亦取决于上述因素。本世纪纳米中药制剂的发展方向将与下列几方面药物控释系统有关:

3.1 “预定速率”药物控释系统 (Rate-Preprogrammed): 即根据药物释放速度特点控制它的扩散性 (diffusion),利用纳米技术将中药制成毫微粒 (囊)、毫微乳等或进行表面修饰,组成某些“逻辑性单元” (logic element),来达到理想的,与体内物理化学和生物过程完全独立的定量定速地释放药物 (注射和非注射给药),国内称之为控释制剂。

3.2 “能量激活”控释系统 (Activation-Modulated): 即控释“逻辑性单元”可由体内某些物理、化学或生化过程,甚至体外能量控制来激活而定时、定量释放药物,如磁性毫微球制剂、摇控制剂等,与反馈调节给药系统有些类似。植物药作为 21 世纪“绿色”药物如能制成“能量激活”控释制剂将有广泛的市场前景。

3.3 “反馈调节”控释系统 (Feedback-Pegulate): 即在“逻辑性单元”上装置某些敏感装置 (sensing element)去收集生理环境中不断变化的信息,譬如利用糖尿病患者的血糖浓度变化去调节胰岛素类药物 (或治疗糖尿病中药有效成分、有效部位群、复方中药提取物等)的释放 (国内称之为智能给药系统)或用体内血压的变化调节降压类中药的释放等。

3.4 “特定靶向”药物控释系统 (Site-Targeting):

即用“逻辑性单元”将中药运送到机体的某一特定部位,达到对某些疾病的特殊治疗目的。靶向部分将携带中药到达预定的组织或细胞,此外该“单元”含有一增溶物 (solubilizer)以帮助转运单元进入靶向组织或细胞,此单元在细胞、组织内被特定的酶或细菌水解而释放药物。

3.5 增溶和提高药物的生物有效性:利用纳米技术制成的中药“逻辑性单元”含有亲水亲油两性基团,亲油部分含有不溶 (或微溶)性药物,亲水基团进入体内后较易与体液接触或溶于体液,亲油部分可将所含药物转运至细胞或组织内治疗疾病。

参考文献:

- [1] Nishioka Y, Yoshino H. Lymphatic targeting with nanoparticulate system [J]. Adv Drug Del Rev, 2001, 47: 55-64.
- [2] Jacobs C, Kayser O, Müller R H. Nanosuspensions as a new approach for the formulation for the poorly soluble drug tarazepide [J]. Int J Pharm, 2000, 196: 161-164.
- [3] Liversidge G C, Cundy K C. Particle size reduction for improvement of oral bioavailability of hydrophobic drugs. I. Absolute oral bioavailability of nanocrystalline danazole in beagle dogs [J]. Int J Pharm, 1995, 127: 91-97.
- [4] Duchene D, Ponchel G. Bioadhesion of solid oral dosage forms: why and how [J]. Eur J Pharm Biopharm, 1997, 44: 15-23.
- [5] Pimienta C, Chouinard F, Labib A, *et al.* Effects of various poloxamer coatings on *in vitro* adhesion of isohexylcyanoacrylate nanospheres to rat ileal segments under liquid flow [J]. Int J Pharm, 1992, 80: 1-8.
- [6] Takeuchi H, Yamamoto H, Niwa T, *et al.* Enteral absorption of insulin in rats from mucoadhesive chitosan-coated liposomes [J]. Pharm Res, 1996, 13: 896-901.
- [7] Blunk T, Mak E, Müller R H. Characterization of colloidal drug carriers: determination of surface hydrophobicity by hydrophobic interaction chromatography [J]. Pharm Ind, 1993, 55: 612-615.
- [8] Blunk T, Lück M, Calvor A, *et al.* Kinetics of plasma protein adsorption on model particles for controlled drug delivery and drug targeting [J]. Eur J Pharm Biopharm, 1996, 42: 262-268.
- [9] Takeuchi H, Yamamoto H, Niwa T, *et al.* Mucoadhesion of polymer-coated liposomes to rat intestine *in vitro* [J]. Chem Pharm Bull, 1994, 42: 1954-1956.
- [10] Kawashima Y, Yamamoto H, Takeuchi H, *et al.* Mucoadhesive DL-Lactide/glycolide copolymer nanospheres coated with chitosan to improve oral delivery of calcitonin [J]. Pharm Dev Technol, 2000, 5: 77-85.
- [11] Liversidge G C, Conzentino P. Drug particle size reduction for decreasing gastric irritancy and enhancing absorption of naproxen in rats [J]. Int J Pharm, 1995, 125: 309-313.

保 护 环 境

保 护 植 被