

研协作组进行了该复盐的制备、注射的含量测定,同时进行了临床试用,证明该药作用强,疗效显著,对慢性迁延性肝炎总有效率为74.4%^[9]。

5 水飞蓟宾-二偏琥珀酸酯钠盐

水飞蓟宾-二偏琥珀酸酯钠盐是研究比较早的水飞蓟素复盐,也是一种水溶性水飞蓟制剂。具有强的抗肝损伤作用,浓度为 $0.4\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的复盐几乎能完全阻止再灌注小鼠对鹅膏毒素的吸收,同样也阻止狗和人在肝肠循环中对毒素的吸收,这对治疗鹅膏毒素中毒有重要意义。该复盐不仅具有保肝作用,还能降低血清中游离脂肪酸和甘油三酯的含量,抑制细胞胆固醇的合成。近年来发现,该复盐能迅速地与羟基自由基起反应,具有清除活性氧的作用。

6 水飞蓟宾-磷脂酰胆碱复合物

又称 IdB 1016,为水飞蓟宾和磷脂酰胆碱形成的一种复合物。同其它的水飞蓟素剂型相比,IdB 1016 有很高的亲脂性,吸收快,疗效强,生物利用度高。健康志愿受试者口服相当于水飞蓟宾 360mg 和 IdB 1016 和水飞蓟素,前者达峰浓度为 $298\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,AUC 为 $881\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,后者达峰浓度为 $102\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,AUC 为 $257\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,IdB 1016 的相对生物利用度为4.6,表明形成复合物后,大大提高了水飞蓟宾的生物利用度^[10]。

研究表明 IdB 1016 同时还能明显增强水飞蓟素的生物活性,其保肝作用比水飞蓟素强,水飞蓟素-磷脂复合物能使高脂肪饮食家兔的肝脏总胆固醇和血浆 MDA 浓度降低,使血清中某些金属离子如 Zn^{2+} 和 Ca^{2+} 的浓度升高,使微粒体细胞色素 P-450 含量升高,从而能够起到对抗脂质过氧化、清除自由基和稳定细胞膜的作用^[11]。用四氯化碳、鬼笔碱等处理大鼠造成肝损伤的病理模型,灌胃给予水飞蓟素磷脂复合物,结果显示谷草转氨酶(AST)和谷丙转氨酶(ALT)明显降低,而相应剂量的水飞蓟素仅引起两种酶的轻微下降^[12]。

目前,国外研究较多的是水飞蓟素-磷脂酰胆碱

复合物,它不仅能大大提高水飞蓟素的生物利用度,提高疗效,而且还具有清除自由基、抗脂质过氧化等多种作用,因而应用范围广泛。国内对水飞蓟素固体分散体和 β -环糊精包合物有一定的研究,用该两种技术制成的制剂,也都能明显改进水飞蓟素的体外溶出速度,进而提高生物利用度,对临床应用有重要的意义。

参考文献:

- [1] 柯铭清. 中草药有效成分理化与药理特性[M]. 长沙:湖南科学技术出版社,1982:266.
- [2] 芮耀斌,张大志,孙笃新,等. 水飞蓟宾对缺血再灌注产生氧自由基、脂质过氧化物及白三烯的影响[J]. 中国药理学报,1990,11(5):481.
- [3] 张德忠,金立冬. 水飞蓟素治疗高脂血症[J]. 新药与临床,1992,(6):372.
- [4] 李范珠,康廷国,吕佳,等. 水飞蓟素· β -环糊精包合物的研究[J]. 时珍国药研究,1996,7(3):146.
- [5] 朱 铨,池青松,韩惠兰,等. 水飞蓟素固体分散体中水飞蓟宾溶出速度的研究[J]. 延边大学医学学报,2001,24(1):21.
- [6] 陈大为,陈星灿,范晓文,等. 水飞蓟素(益肝灵)片剂溶出速率的研究—水飞蓟素及其固体分散片剂溶出考察[J]. 中成药,1992,14(8):3.
- [7] 李凤前,胡晋红,王慧,等. PEG6 000 固体分散体系对难溶性药物水飞蓟素的增溶作用与晶格变化的关系[J]. 药学学报,2002,37(4):294.
- [8] 张时行,吴知行. 水溶性水飞蓟宾及其制剂的制备和质量标准[J]. 药学通报,1984,19(1):7.
- [9] 吴知行,张时行,徐丽蓉,等. 水飞蓟宾及其水溶性衍生物和制剂含量测定方法的研究[J]. 南京药学院学报,1981,(2):28.
- [10] Barzaghi N, Crema F, Gatti G, et al. Pharmacokinetic studies on IdB 1016, a silybin-phosphatidylcholine complex, in healthy human subjects [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 1990, 15(4):333.
- [11] 杜海燕,李宗文(校). 水飞蓟素-磷脂复合物对高脂肪饮食家兔的保肝作用[J]. 国外医学·中医中药分册,1998,20(1):44.
- [12] Buzzelli G, Moscarella S, Giusti A, et al. A pilot study on the liver protective effect of silybin-phosphatidylcholine complex (IdB 1016) in chronic active hepatitis[J]. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 1993, 31(9):456.

收稿日期:2003-02-27

纳米技术与药物新剂型

周 全, 马光大, 管 斐(第二军医大学药学院药剂教研室, 上海 200433)

摘要 目的:介绍纳米技术与药物新剂型的研究与发展的关系。**方法:**将现有已报道的药物新剂型对照纳米技术制备制剂的要求,以肯定现有已达或未达纳米粒度的药物新剂型,找出其进一步提高和发展的方向。结

果:明确了部分药物新剂型如溶液型固体分散体、环糊精包合物、微乳、小单层脂质体、毫微囊、毫微球等,实际上已达到纳米粒度药物的要求;而其它类型的固体分散体、微囊剂和微球剂等,尚属微米粒度的药物新剂型。结论:纳米技术与药物新剂型的关系甚为密切,为今后应用纳米技术研究和发发展药物新剂型奠定了基础,并显示其强有力的促进作用和保证作用。

关键词 纳米技术;药物新剂型

中图分类号:R944.9

文献标识码:B

文章编号:1006-0111(2003)03-0140-03

纳米技术是一门以 0.1~100nm 的尺度下,对物质进行研究、制备和工业化,并相互交叉发展的综合性的科技体系^[1]。是 21 世纪具有战略性意义的一门新科技。纳米技术对许多高科技领域已产生了巨大影响。同样,近几年来纳米技术对药物研究领域的不断渗透和影响,引发了一场深远的革命。特别是对药物新剂型的研究,将由“微米技术”迅速全面地推进到“纳米技术”的深广度。将在增加药物吸收度,建立新的控释系统,改善用药途径和增加药物的稳定性等方面,都显示它的强有力的促进作用和保证作用。

纳米技术属于超细技术的范畴,在药剂学领域是改变药物在制剂中的存在状态的一种现代化的有效方法^[2]。当药物粒子的粒度呈纳米,即十亿分之一米的尺度分布时,粒子的表面积和化学势显著增大,从而会大大提高其治疗效应。药物在制剂中的纳米化的方法不同和制备的剂型不同,就会制得不同的药物纳米粒的新剂型和新制剂。

近一、二十年来,国内外掀起了研究药物新剂型与新技术的热潮,发表了不少文献,还出版了这方面的专业书刊。如 1998 年陆彬主编的《药物新剂型与新技术》^[3]一书,较全面地进行了归纳综合与分类。在许多研究中,实际上已涉及到纳米技术的应用。同时,在临床应用这类纳米技术制得的新剂型、新制剂时,充分显示了它的优越的治疗效果。这为今后在药学领域中推广应用纳米技术打下了良好基础。下面就简要介绍一下已达纳米粒的药物新剂型与新技术。

1 固体分散技术和固体分散体

这是应用纳米技术分散水难溶性药物在载体中,以增大药物溶出-吸收,提高药物生物利用度比较典型的新技术、新剂型,近年来已被大力研究推广。还被应用于水溶性或水难溶性药物制成缓、控释的固体分散体。固体分散体中的水难溶性药物是以微粒、微晶或分子状态分散在易溶于水的固体载体中。若选择载体、制备方法得当,药物与载体的比例合理,制得的固体分散体中的药物分散的粒径均

可小于 100nm。其中溶液型固体分散体中的药物呈分子状态分散,这样的固体分散体中的药物,大大改变了药物原粉的物理性质。也就是“纳米技术”使得该药物在化学性质和物理学性质之间已无明确的界限。其它分散系统类型的固体分散体,若载体选择、制备方法或药物与载体比例不当则制得的固体分散体中药物粒径一般在微米(μm)范围。因此,不能说固体分散体的药物分散技术一定属于纳米技术的范围。故今后的研究中,还得按照纳米技术的要求不断深入提高。

固体分散体用于水难溶性药物提高生物利用度的基本制备方法主要有:熔融法、溶剂法、溶剂-熔融法。还可结合喷雾干燥技术等,制成固体分散体的粉末,例如:储茂泉等^[4]应用聚乙烯吡咯烷酮(PVP)为载体,应用溶剂法结合喷雾干燥法制备了丹参酮(Tan Shindone TAN)的固体分散体粉末。通过测定表明:固体分散体中的 TAN 在 30min 时累积溶出百分率接近 85%;与载体 PVP 的机械混合物中 TAN 累积溶出百分率约 6%,TAN 原料药约 2%。当 TAN 与 PVP 和乙基纤维素(EC)的联合载体制备固体分散体时,PVP 增加 TAN 的溶出度,而 EC 由于水不溶性的影响而起缓释的效果。该例子中,可见 TAN 为水难溶性药物,原粉 30min 的溶出累积百分率仅为 2%;而制成 PVP 与 TAN 的固体分散体后,却达到了 85%;完全改变了它的水难溶性的性质。该固体分散体中 TAN 的高度分散(分子状态)是增大溶出度的主要因素。同时,纳米态的药物粒子处于极高的能量状态,分子扩散能量高,药物溶出快,从而大大提高溶出度和生物利用度。

2 包合技术和包合物

包合技术应该完全属于纳米技术的范围,也是一种纳米药物粒子的制备方法。包合技术所采用的载体材料,本身就是一种纳米尺度的分子材料。已被选用的主要是环糊精类,有 α 、 β 及 γ 型三种,目前还有它们的衍生物。这三种环糊精分别由 6、7、8 个葡萄糖分子组成。都具有筒状结构。其中 β -型的结构,有 7 个葡萄糖分子环合而成筒状。内径为

0.7~0.8nm,可容纳几个药物分子,形成不到2nm的药物超微粒。这样的包合物又称为分子型包囊。由于载体是种多羟基物质,且羟基排列于筒状结构的外壁,极易分散于水中,筒内则可包裹水难溶性的药物分子,从而大大提高水难溶性药物在水中溶出和体内的吸收,从而提高生物利用度,还可降低药物的刺激性和增加药物的稳定性以及用于一些液体药物的粉末化。中药的挥发油应用包合技术制备包合物的报道较多,是包合技术在药学上应用的最好例子,随着环糊精衍生物的出现,包合技术在制剂中的研究、应用的范围更加广阔,包裹药物的包合技术主要有:研磨法、重结晶法和喷雾干燥法等,举例:王维贤等^[5]采用饱和水溶液法,制备了吡啶美辛 β -环糊精包合物,即IMC- β -CYD包合物。在pH6.8缓冲液中、转篮法,100r/min 45min时的溶出度为99.7%,而原药的溶出度为71.8%。溶出速度相差更为显著,2min时,前者溶出为76.1%。而原药仅为7.2%。

3 微乳化技术与微乳剂

微乳化技术是指将油、水、乳化剂和助乳化剂按一定比例在一定温度下通过适当方法混合成外观透明的胶体分散系统的技术。它的乳粒的粒径在10~100nm范围内。一般乳剂的乳粒的粒径在1~100 μ m,乳剂外观呈乳白色,不透明。微乳用作药物的胶体性载体。它的特点是增大水难溶性药物的溶解性。提高易水解药物的稳定性。也可作为缓释或靶向给药的制剂。市场供应的环孢菌素微乳浓缩液胶囊剂,其生物利用度较口服溶液剂高。并使肾移植的排斥作用发生率降低。微乳由于乳化剂的用量比例高(20%~30%),且有助乳化剂的存在,再加上扩散剂丙二醇,乙醇等,可成为自乳化系统。上述环孢菌素微乳浓缩液胶囊剂,口服后在消化道内与体液相遇,可自动乳化成O/W型微乳。

4 成囊、成球技术和纳米囊、纳米球

一般的微囊和微球的粒径是以微米计,而纳米囊(Nano capsule)和纳米球(Nano sphere)的粒径以纳米计,一般均在1~100nm,也有大至200nm左右。纳米囊和纳米球也统称为纳米粒(Nano particle)。载药的纳米粒通过非肠胃道给药时,被器官或组织吸收显著延长药效,降低毒性,提高活性和生物利用度。纳米粒可以靠细胞吞噬而将药物带入细胞内。磁化纳米粒可将药物引导到体内特定部位即靶部位而成为靶向制剂,目前已研制成功的纳米粒,常作为抗癌药物或抗菌素药物的载体。如米托蒽醌

聚氢基丙烯酸正丁酯(PBCA)纳米球表面带负电荷,平均粒径55nm,载药44.8%,具有良好的肝靶向性,Radwan M A等^[6]研制出茶碱聚异丁基氰丙烯酸酯(PIBCA)纳米粒。经大鼠腹腔分别注射茶碱溶液($4\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)及茶碱纳米粒混悬液($8\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)。后者可维持较高浓度达11h,给药20h仅降低43.5%。实验表明,PIBCA的载茶碱纳米粒能有效地控制大鼠体内的药物释放。

纳米粒的制备方法有乳化聚合法、天然高分子法、液中干燥法等,其中,以水作连续相的乳化聚合法是目前制备纳米粒的最重要的方法。将单体分散在水相乳化剂的胶囊或乳滴中,再经高能辐射等条件下聚合成纳米粒,约有 $10^3\sim 10^5$ 个聚合物分子组成。

5 小单室脂质体和脂质体制备技术

脂质体是由磷脂分散在水中而形成的具有双分子层结构的囊泡,一般脂质体的粒径在1~100 μ m之间。其中小单室脂质体的粒径一般在20~50nm。纳米尺度的脂质体具有很高的稳定性。它具有布朗运动可以克服脂质体的聚沉。研究表明,20~50nm单层脂质体能增加药物在靶区组织的浓集,能明显提高脂质体的靶向治疗作用,并能延长其在血液中的半衰期。纳米脂质体的制备方法主要有超声分散法、French压力法、乙醇注射法和逆相蒸发法等。

上述药物粒径呈纳米尺度下分别在载体中的新剂型和制备的新技术,对提高药物的溶出-吸收、药物的稳定性、降低药物的毒性等,都展示了优越的研究成果,并在临床应用中提高生物利用度(疗效)和患者的顺应性作出了显著的贡献。纳米技术在药学领域中体现了强大的生命力,但是这仅仅是起步,今后在纳米技术的引导下,药学事业也必将向更深层和广阔的前程迅猛发展。

参考文献:

- [1] 胡长平,李元建.纳米技术在药学领域的应用及前景[J].湖南医科大学学报(社会科学版),2001,3(3):20.
- [2] 古宏展,储茂泉.纳米技术与中药现代化[J].首都医药,2001,8(6):21.
- [3] 陆彬主编.药物新剂型与新技术[M],人民卫生出版社,1998年4月
- [4] 储茂泉,刘 頌,古宏展,等.丹参酮固体分散物的研究[J].华东理工大学学报,2001,27(2):191.
- [5] 王维贤.吡啶美辛 β -环糊精包合物的研制[J].中国药学杂志,1994,29(5):279.
- [6] Radwan M A,Zaghloul IY,Aly ZH. In vivo performance of parenteral theophylline loaded polyisobutyl cyanoacrylate nanoparticles in rates[J]. Eur J pharm sci,1999,8(2):95.