

霉素钠不可配伍使用,与硫酸阿米卡星、硫酸妥布霉素注射液配伍 6 h 内是稳定的。

参考文献:

- [1] 马妮飞,周燕文,李健. 氟罗沙星与 5 种注射剂配伍稳定性研究[J]. 中国药事,2002,16(8):493.
- [2] 黄永平. 氟罗沙星注射液在四种输液中稳定性观察[J]. 现代医药卫生,2001,17(7):571.
- [3] 李健,周燕文,马妮飞. 氟罗沙星与 7 种注射剂配伍的稳定性研究[J]. 广西医科大学学报,2001,18(6):827.
- [4] 朱建伟,丁青龙,王彩霞. 氟罗沙星葡萄糖注射液与六种药物配伍稳定性研究[J]. 中华临床医药杂志,2001,2(12):48.
- [5] 李健. 氟罗沙星注射液与 4 种抗生素配伍的稳定性[J]. 中国医院药学杂志,2002,22(1):61.

收稿日期:2002-12-03

纳米技术对药效学的影响

欧阳斌, 刘科秋, 苗百超(武警 8730 部队医院药械科, 湖南 耒阳 421800)

摘要 目的:介绍纳米技术对药物药效学的影响,为新药的研究和开发提供借鉴。方法:以纳米技术在近年来对药动学不同过程影响的研究进展为线索作一综述。结果:纳米技术使药物粒子溶解度增大;增加口服生物利用度和效率;通过血脑屏障,定向作用于中枢神经;穿透表皮从而加强对治疗剂的吸收;增强药物靶向作用等。结论:纳米技术在药学领域中,将成为一种革命性技术,提高药物疗效,生活质量改善。

关键词 纳米技术;纳米粒子;药物;药效学

中图分类号:R319

文献标识码:B

文章编号:1006-0111(2003)01-0085-03

纳米级制造技术简称纳米技术(nanometer technology),是指物理空间在十亿分之一米(10^{-9} 米,纳米也有叫毫微米)范围内的产品及制造技术,由于物理空间的改变,物质的理化特性、生物学特性发生令人惊奇的变化。科学界利用这一手段达到一般方法无法实现的目的,其在药学领域中的应用,已成为 21 世纪崭新的前沿科学。现就当前纳米技术对药效学的影响作一综述。

1 增大药物溶解度

根据固体剂型的溶出方程(Noyes-Whitney 方程 $dc/dt = ks(C_s - C)^{[1]}$)难溶性药物的溶解与比表面积有关,粒子越小,比表面积越大,溶解性能就好,疗效就高。制成的“纳米药物制剂”就是将水溶性不佳或难溶药物的分子制成囊状物或包在聚合物基质中加工成纳米颗粒,增大了药物的溶解度,从而大大提高某些药物的生物利用度。纳米粒径超微化通用装置^[2]是我国应用纳米科技的一项发明。该发明的主要作用是获取大量的纳米结构材料,将物质进行超微破碎、乳化、均质、分散、粒化成纳米级粒径(纳诺结构材料)的小分子。利用该装置还可以合成药用钙剂的关键原料有机乳酸钙,经它合成的有机乳酸钙经口服;98%的有效成分将被人体吸收,而现有的钙制剂只能被人体吸收 2%;该装置用于制药,可使服药后的康复速度加快 50% 以上,且减少

治疗费(因剂量减少 60% 左右,更重要的是约 98% 的药效成分被人体吸收)。补钙新药—999 纳米钙,采用超微化技术使碳酸钙晶型重组,成功地解决了钙制剂溶解速度和吸收率,从而使生物利用度增加,是钙剂的研究方向之一^[3]。

2 改善口服药物的吸收和生物利用度

按每克的纳米粒子约包裹 82mg 的药物,Maincent 等人的研究表明^[4],与药物溶解相比,纳米粒子包裹的长春蔓胺(Vinamine)具有 162% 的口服生物利用度,主要是由于纳米粒子避免了被包裹的药物受到胃酸和分解蛋白酶的降解作用,而且纳米粒子能够促进那些被包裹的吸收特性很差的口服药物在肠道的传递,这样被纳米粒子包裹的药物就可以作为持久的口服药物载体,从而提高生物利用度。优于传统药物治疗效果的多肽类药物,由于其固有的缺点,如口服易被蛋白水解酶降解, $T_{1/2}$ 极短需要重复注射给药等。针对这些,近年来在这方面有了较大的进展,许多报道表明,如果把药物分子适当的包裹,就可能起保护作用,并且促进药物的吸收利用,产生明显的生物学效果^[5]。段明星^[6]等人对氨基丙烯酸丁酯包裹胰岛素的机制进行了一系列的体外研究,用凝胶层析法包裹颗粒和游离的胰岛素,结合放免法,通过放射标记跟踪以及设计的“抗体捕捉”实验得出,氨基丙烯酸胰岛素纳米颗粒内大部分

胰岛素分子(80%)与形成的纳米包裹颗粒以共价结合的方式紧密相连,处于包裹颗粒的表面,可以用免疫法测得,而且对蛋白酶降解有一定的抵抗作用,证明了口服胰岛素制剂的稳定、有效性。Damage等^[7]也报道,含胰岛素的纳米胶囊能够明显降低血糖水平,作用可维持20d,而且在同样的实验条件下,口服游离的胰岛素并不影响血糖水平。

3 通过血脑屏障定向作用于中枢神经

许多药物是很难通过血脑屏障,如果对包裹药物的纳米粒子作一点修饰,就可以通过血脑屏障而起作用,Kreuter等^[8]已经证明用非离子洗涤剂(多山梨醇酯80)包裹的聚丁氰基丙烯酸酯纳米粒子可以使六肽穿过血脑屏障。经过适当改进的纳米粒子,通过血脑屏障,把药物定向地输送到中枢神经系统而发挥作用。如将载有dalargin的聚氰基丙烯酸丁酯的纳米粒子表面用吐温80修饰,给小鼠静脉注射后,能通过血脑屏障,并能产生镇痛作用^[9]。

4 穿透表皮而加强对治疗剂的吸收

深圳安信纳米生物科技有限公司利用纳米技术已研制生产出“广谱速效纳米抗菌颗粒”并以此为原料成功的开发出纳米药物。其中创伤帖、溃疡帖、烫伤敷料等3种纳米医药产品,已进入规模化生产阶段,并开始陆续投放市场。这种粒径为25纳米的“广谱速效纳米抗菌颗粒”,经临床应用和中国科学院、中国医学院的多家权威机构检测,证实是目前国际上最安全的抗菌剂^[10]。通过使用纳米粒子作药物载体,直接作用于表皮,加强了对治疗剂的吸收。

5 增强药物靶向作用

药物靶向性是指药物能高选择性的分布于作用对象,从而增强疗效、减少副作用。其作用对象从靶器官、靶细胞到最为先进的细胞内靶结构,而这三级靶向治疗方法均可通过纳米技术得以完成^[11]。纳米粒子或纳米胶囊在与药物形成复合物后,根据不同的治疗目的,通过不同的方式进入机体,经血液循环选择性定位于特定的组织和细胞,以达到治疗的目的。宋存先等^[11]用聚乳酸-乙醇酸(PLGA)制备了包载抗细胞增生药物细胞松弛素B的生物降解性纳米微球,以犬为实验动物模型,在正常血液循环条件下,研究了纳米微球在血管内的吸收和定位的可能性和最佳条件。结果表明载药纳米微球可穿透结缔组织并被靶部位的血管壁吸收,可以用介入方法将纳米微球导入血管内病灶部位,并使其在血管局部组织内缓慢释放药物,从而维持长期局部有效药物浓度,达到有效地治疗心血管再狭窄及其他血

管疾病的目的,进而证明了载药纳米微球作为血管内靶定向药物控释载体的可行性。此外,一些特殊的纳米粒子还可进入细胞内结构,从而达到基因治疗的目的。据Schofield等^[13]报道利用纳米技术可使DNA通过主动靶向作用定位于细胞。将质粒DNA浓缩至50~200nm大小且带上负电荷,有助于其细胞的有效入侵,而最后质粒DNA插入细胞核DNA的准确位点则取决于纳米粒子的大小和结构。

此外,纳米技术为现代给药系统(DDS)的研究提供了新途径。近段时间还发展了纳米药物存储器(药泵)将单克隆抗体(McAb)共价交联或吸附到纳米粒表面形成具有免疫性的纳米粒的研究也取得了令人鼓舞的体外试验结果。

纳米技术在药学领域的应用将形成一门新兴的学科——纳米药学及其分支——纳米药理学。它的发展将使药品具有更多的新特点,使药物的使用更加安全、有效、经济、合理。

综上所述,纳米技术将成为一种革命性技术,其对药理学影响的应用,具有光明的前途,能够使药物效率提高,病人生活质量改善,充分体现以“病人为中心”的药学保健新概念,从而提高人类的生活质量做出新的贡献。

参考文献:

- [1] 奚念朱主编. 药剂学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社, 1997, 257~258.
- [2] 高明海. 纳米级粒径超微化通用装置[J]. 国外科技动态, 1997, (1):47.
- [3] 王金龙, 姚鲁也. 钙制剂的进展[J]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(16):359.
- [4] Maincent P, Le Verge R, Couvreur P, *et al.* Disposition and oral bioavailability of vinvamineloaded polyalkyl cyanoacrylate nanoparticles[J]. J Pharm Sci, 1986, 75:955.
- [5] Odonnell PB, McGinity JW. Preparation of microspheres by the solvent evaporation technique[J]. Adv Drug Reliv rev, 1977, 28:25.
- [6] 段明星, 乐志超, 马红, 等. 氰基丙烯酸酯包裹胰岛素纳米颗粒的结构[J]. 中国药理学杂志, 1999, 34(1):23.
- [7] Damage C, Michel C, Aaprahamium, M, *et al.* New approach for oral administration of insulin with polyalkylcyanoacrylate nanoparticles as drug carrier [J]. Diabete, 1998, (37):246.
- [8] Keuter J, Alyautdin RN, Kharkevuch DA, *et al.* Passage of peptide through the blood-brain barrier with colloidal polymer particles (nanoparticles) [J]. Brain Res, 1995, 674:171.
- [9] Schroder U, Sadel BA. Nanoparticles, a drug carrier system to pass the blood-brain barrier, permit central analgesic effects of i. v. dalarg in injections[J]. Brain Res, 1996, 710(1~2):121.
- [10] 齐继成. 纳米技术为医药产业“点石成金”[J]. 科技视野, 2001, 10(7):30.

- [11] 魏红,李永国. 纳米技术在生物医学工程领域的应用——研究现状和发展趋势[J]. 国外医学生物医学工程分册, 1999, 22(6): 340.
- [12] 宋存先,杨菁,孙洪范,等. 心血管内局部定位药物缓释体系的实验研究[J]. 中国心血管杂志, 1998, 3(2): 70.
- [13] Scholfield JP, Caskey CT. Non-viral approaches to gene therapy [J]. Br Med Bul, 1995, 51(1): 56.

收稿日期: 2002-09-15

干扰素缓释给药系统的研究进展

吴诚, 钟延强, 刘善奎(第二军医大学药学院, 上海 200433)

摘要 目的: 介绍干扰素缓释给药系统研究进展。方法: 综述了近年来国内外干扰素缓释给药系统的研究状况。结果: 阐明了不同干扰素缓释剂型的处方工艺, 释药特点、存在的问题。结论: 开发研究该类剂型仍需解决许多问题, 目前长效缓释注射剂是干扰素缓释给药系统中较理想的应用剂型。

关键词 干扰素; 缓释; 给药系统

中图分类号: R945

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2003)02-0087-03

干扰素(interferons, IFN)是正常机体细胞产生的一种具有抗病毒、抗肿瘤和调节机体免疫功能的蛋白质。天然干扰素根据其来源可分为 α 、 β 、 γ 三种亚型, 干扰素 α 亚型较多, 基因工程重组的 α 干扰素有 $\alpha-2a$ 、 $\alpha-2b$ 、 $\alpha-2c$ 等亚型。干扰素在临床上对于许多恶性肿瘤和病毒性疾病疗效确切^[1,2]。此类恶性疾病往往疗程长, 用药量大, 需要长期频繁注射干扰素, 给病人用药带来了极大的不便。而目前上市的干扰素制剂品种单一, 除粉针剂外, 主要是一些外用剂型如滴眼剂和栓剂等或口服剂型如舌下含片, 生物利用度均较低。为此, 国内外学者对其缓释给药系统进行了一系列研究。本文就目前干扰素缓释给药系统的研究进展作一简要综述。

1 埋植剂

1.1 非降解埋植剂

硅橡胶的生物相容性好, 作为埋植剂的材料由来已久, 特别在避孕孕控释领域取得了巨大的成功, 如左炔诺孕酮(Norplant)。但其主要是用作疏水小分子药物的载体, 目前一般认为不适合分散蛋白质类药物, 除非载药量很大(30%~50%, w/w), 才能达到较适宜的释药速率。但载药量大对于蛋白质类药物特别是细胞因子类药物安全性差, 也不具备经济价值。Kajihara等^[3]研制的用硅橡胶制备的干扰

素很好地解决了这一问题, 主要工艺是采用人血清白蛋白(HSA)作保护剂, 与天然干扰素 α 一起混匀后用冷冻干燥或喷雾干燥的方法制备。由于HSA在体内安全性好, 用HAS/IFN粒子制备埋植剂可将载药量进一步提高。研究发现, 载药量提高、HAS/IFN粒径增大可显著提高释药速率和总释药量。此外, 在处方中加入一定量的甘氨酸, 也可通过提高渗透压的方式进一步增大释药速率。

利用硅橡胶作为分散系统的一个显著优点是可以避免使用有机溶剂、加热等易使蛋白质失活的工艺操作, 从而有效地保持了制剂中蛋白活性。实验发现, 干扰素在制成棒状埋植剂后活性仍保持原活性的94%以上, 小鼠皮下植入该棒状埋植剂(含IFN4.7(10^7 IU))后缓释效果可达60d。同时抑制裸鼠背部肿瘤的药效学试验也表明缓释效果明显, 皮下植入含IFN5.5(10^6 IU)的该制剂与连续皮下给药21d每天注射1(10^5 IU)的IFN溶液抑制肿瘤增殖效果相当。此外, Marumo等^[4]也用该制剂做了抑制裸鼠背部肿瘤的药效学试验, 结果同样表明缓释效果非常明显。

乙烯-醋酸乙烯共聚物(EVAc)曾被用于化疗药物脑内缓释给药系统而用于人体。Warzenna等^[5]用其制成了含天然鼠干扰素 α/β 5%或10%的脑内埋植剂, 10% IFN的EVAc埋植剂小鼠体内试验表明, IFN体内释放可维持4d以上, 且第4天血中IFN浓度明显上升。该研究显示IFN在局部组织