

纳米生物技术与生物制剂的研究进展

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

摘要 目的:介绍纳米技术在生物制剂研究与发展中的作用和现状。**方法:**将近几年来生物制剂研究发展过程中与纳米技术应用有关的文献,进行归纳整理。**结果:**在增加生物药物生物利用度、建立生物药物新的给药途径、开创更精确的靶向定位疗法、生物纳米膜的建立与应用和消除生物屏障对药物作用等方面均取得了显著成绩。**结论:**生物制剂的研究发展与纳米技术的应用密切相关。

关键词 纳米技术;生物制剂

中图分类号:R944.9

文献标识码:B

文章编号:1006-0111(2003)03-0143-02

纳米技术的出现,对生物技术药物制剂(生物制剂)的制备与给药途径的研究起到了积极推动作用,使其在研究、发展中树立了一个新的里程碑。纳米技术在生物制剂方面的研究与应用越来越广泛、深入。概括起来有以下几方面:生物药物纳米粒径化增加生物利用度;纳米技术建立生物药物的新的给药途径;纳米技术开创了细胞内三级靶向等更精确的靶向定位治疗法;纳米技术的发展促使纳米滤膜的建立与应用;纳米技术消除生物屏障对药物作用的影响等。下面分别予以简要介绍。

1 生物纳米粒径化增加生物利用度

生物药物多为多肽和蛋白质类。这类药分子量小的有数千,如胰岛素(单体为6 000),大的达数千万。蛋白质在水中呈亲水胶体,粒径大小在1~100nm之间。蛋白质的分子中存在极性基团,如 $-\text{NH}_3^+$ 、 $-\text{COO}^-$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 等,在水中单体间互相吸引胶联,形成胶团不易分散,也就不易吸收。若应用纳米技术,将单体或小胶团包裹于纳米粒径的载体中,使蛋白质类药物胶粒高度分散于人体介质中,则可大大促进其对生物膜的穿透性而提高其吸收度。同时由于载药的纳米粒径小,可进入体循环,被网状内皮系统所吞噬等,从而提高其生物利用度。如 Kreuter 等^[1]发现用纳米粒子做抗体的载体可提高该药物透过天然或人造的膜结构,并蓄积在小肠,结果使得药品的生物利用度比水溶液有显著的提高。

2 纳米技术建立生物药物新的给药途径

随着分子生物学及其技术的发展,多肽类药物显示出优于其他化学药物的治疗效果。但蛋白质、多肽类药物由于其共价键易破坏而引起不稳定,其化学反应有水解、氧化和消旋化等。它们可被酸、碱和蛋白酶催化而水解。口服时主要由胃酸引起的酸

水解,并且受胃肠道内酶水解。同时还由于蛋白质分子量较一般药物的分子量大而对胃肠道粘膜的穿透性差。因此,以往只能以注射等其他途径给药而不能口服。载药纳米粒的出现,由于蛋白类药物受到载体的保护作用,而不被胃酸破坏。如胰岛素目前主要靠注射给药,而每天需频繁注射(3~4次)。某些病人需要终身给药,对病人带来很大的痛苦和不便。纳米技术的崛起,使胰岛素的口服给药已成为人们关注和研究的显著目标,并成为其他蛋白质类药物制成口服制剂的典范。1998年 Damage 等人^[2],首先将胰岛素制成聚氰基丙烯酸异丁酯纳米微囊(nanocapsules),基本方法是将胰岛素加入由1mL中碳链脂肪酸三酸甘油酯与0.125mL 氰基丙烯酸异丁酯溶于25mL乙醇所组成的亲脂相中,将此亲脂相在搅拌下加入0.25%波洛沙姆188(poloxamer 188)50mL的水溶液中,可立即形成纳米微囊。测定微囊的粒径,平均粒径为220nm,包封率达54.9%,以 $12.5\text{IU}\cdot\text{kg}^{-1}$ 与 $50\text{IU}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量给大鼠灌胃,在2d内降低血糖50%~60%。并可持续6d($12.5\text{IU}\cdot\text{kg}^{-1}$)和20d($50\text{IU}\cdot\text{kg}^{-1}$)。实验证明,该生物纳米囊可防止胃肠酶的水解,可穿过肠(回肠)上皮细胞而吸收进入体循环。国内张强等^[3]于1998年也报道了聚氰基丙烯酸烷基酯为载体的胰岛素纳米囊的制备及动物的药效学研究。另外, Muramatsu 等^[4]报道了口服胰岛素脂质体的制备研究与进行动物降糖实验的结果。作者以二棕榈酰磷脂酰胆碱与胆固醇为载体材料,按7:2或7:4的比例溶于氯仿中,在减压下干燥成脂膜,将胰岛素溶解在0.2mL的 $0.01\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ HCl溶液中,然后再以等体积 $0.01\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaOH溶液中和,加入pH7.4的磷酸缓冲液。将上述脂膜用此胰岛素缓冲液 $30\text{IU}\cdot\text{mL}^{-1}$ 3mL水化。用超声波处理,得大小

均匀的胰岛素脂质体口服液。脂质体粒径约100nm,属纳米粒径范畴,包封率约17.9%~33.6%。进行动物口服降糖试验结果显示,生物利用度高达31.6%。上述报道说明纳米技术为生物药物由唯独非肠道给药的途径转变为可口服给药已成为可能。但到目前为止未见临床应用的报道,尚有待进一步深入研究。

3 纳米技术开创更精确的靶向定位疗法

药物的靶向作用是指药物进入体内后高度浓集于病变部位而增强疗效,减少副作用。一般的靶向是指病态的组织部位,如组织的肿瘤部位,称靶器官。许多药物的体内分布容积受其理化性质的影响而不能到达所需部位。这些年来,许多研究者将药物通过不同载体带向靶组织部位,对治疗肿瘤组织起到定向治疗的作用。但由于仅仅是载体对病理组织的一定亲和性而引起药物在该部位的一定浓集作用,因此这样的靶向并不精确,对正常组织细胞仍然有较严重的危害,即仍有较大的副作用。而由纳米技术制备的磁性或单克隆抗体载药纳米微粒的出现,使药物作用对象,从靶器官、靶细胞到最先进的细胞内靶结构的三级靶向。通常是先制成纳米控释系统来实现此三级靶向的治疗方法。

磁性纳米粒是进行精确靶向疗法报道较多的技术之一,这是通过磁性物质(Fe_3O_4)的载药纳米粒,在外加磁场作用下,进行体外磁性导航,使其载药纳米粒移向病变部位,达到定向的治疗的目的。一般 Fe_3O_4 磁性纳米粒的粒径在10~50nm,表面包覆甲基丙烯酸后粒径约为200nm,这样的磁性粒子携带蛋白、抗体等生物药物,可用于癌症的诊断和治疗,可达到疗效好,副作用小,且药物不易被破坏的目的。

另外,免疫纳米球的研制,特别是单克隆抗体与药物新剂型相结合的靶向制剂的研究使靶向制剂的精确性大为提高。单克隆抗体犹如导弹头,可把药物导向病源组织细胞内而起治疗作用。目前大致有以下类型的药物可连接上单克隆抗体,即:放射性同位素;化疗药物(如阿霉素等);免疫反应调节剂(如干扰素等)。1995年盛洁等^[5]报道了阿霉素纳米球单抗偶联物的研制,以实现更精确的靶向治疗作用。研究发现,药物仅仅与单抗连接成偶联物时,虽也具精确的主动靶向作用,但单抗的活性容易受到影响,而且载药量也有限。为了解决这些问题,将纳米球作为载体,可载较多的药物,同时也不影响单抗的活性。可在体内降解的纳米球,常用白蛋白制成,再与单抗和阿霉素连接成为阿霉素白蛋白纳米球单抗偶联物。

又如通过纳米技术进行基因治疗^[6],即是细胞内三级靶向治疗的应用例子。利用纳米技术可使修复遗传错误的DNA进入目的细胞,然后到达细胞核内,最后插入特定的DNA位点,从而达到基本的修复治疗作用。DNA质粒需先浓缩至50~200nm,且使带上负电荷,以有助于其插入细胞核内DNA的准确位点,使遗传错误的因子获得修复。基因治疗的实现将是医学上的巨大进步。但到目前为止还在实验室的研究阶段,距离临床应用还有待医学、生物学、药学工作者联合共同深入研究才能实现,但也为期不远了。

4 纳米技术消除生物屏障对药物作用的影响

人的机体中存在许多天然屏障,如血脑屏障、细胞膜屏障等。这些屏障保护着我们的机体不受侵害,但也给一些疾病的治疗带来困难和影响。纳米技术使载药纳米粒具有以往药物剂型所不具备的优点:它们既能定位于靶组织和细胞,又具载体对细胞膜的亲和性,且粒径呈纳米态,因而可透过细胞膜和穿透血脑屏障^[7]。使一些特效药输入靶组织,乃至靶细胞,起到优良的治疗效果。

综上所述,纳米技术在生物学领域中的研究和应用,将使生物药物的生产实现低成本而规模化;药物作用将实现更精确的组织、细胞内结构的靶向化。纳米技术与生物制剂制备技术的结合,创造出的药物新剂型,将在临床应用中发挥出巨大和奇特治疗作用,为人类医药事业作出卓越的贡献。

参考文献:

- [1] Kreuter J. Nanoparticles and microparticles for drug and vaccine delivery[J]. *J Anat*, 1996, 189(pt3): 503.
- [2] Damge C, Mchel C, Aprahanian M, et al. New approach for oral administration of insulin with polyalkyl cyanoacrylate nanoparticles as drug carrier[J]. *Diabetes*, 1988, 27: 246.
- [3] 张强, 丁继军, 叶国庆, 等. 口服胰岛素毫微球的体外释放及对糖尿病大鼠的降糖作用[J]. *药学报*, 1998, 33: 152.
- [4] Muramatsu K, Maitani Y, Nagai T. Dipalmitoylphosphatidyl choline liposomes with soybeanderived sterols and cholesterol as a carrier for the oral administration of insulin in rats[J]. *Biol pharm Bull*, 1996, 19: 1055.
- [5] 盛洁, 魏书礼. 阿霉素毫微球单抗偶联物的研制[J]. *药学报*, 1995, 30(9): 706.
- [6] 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.
- [7] Schroeder U, Sommerfeld P, Ulrich S, et al. Nanoparticle technology for delivery of drugs across the blood-brain barrier[J]. *J pharm sci*, 1998, 87(11): 1305.

收稿日期:2003-03-24