

· 综述 ·

纳米给药系统在军队特需药品研究中的应用

陈建明, 杨秋霞 (第二军医大学药学院药剂教研室, 上海 200433)

[摘要] 纳米给药系统为一系列粒径在纳米级的新型微小给药系统的统称, 粒径一般介于 10~500 nm。因其具有靶向性、缓释性、载体材料可生物降解等显著优点, 已在药物制剂研发中得到广泛应用。而随着现代战事强度的越来越大, 广大部队官兵对高效、长效、低毒药物及其制剂的需求亦越来越大。因此作者通过查阅国内外文献, 重点围绕亚微乳、自乳化制剂、纳米乳、纳米粒、纳米胶束以及脂质体等几种纳米制剂, 在军队特需药品研究中的应用进行综述, 以期军队特需药品更多新剂型的研究提供参考。

[关键词] 纳米给药系统; 军队特需药品; 应用

[中图分类号] R944 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2010)02-0081-04

纳米给药系统为一系列粒径在纳米级的新型微小给药系统的统称, 粒径一般介于 10~500 nm, 包括纳米粒、纳米胶束、纳米乳及脂质体等。由于纳米尺度下的药物传输系统及其所用材料的性质、表面修饰等, 纳米给药系统在实现靶向性给药、缓释给药、提高难溶性药物与多肽药物的生物利用度、降低药物的毒副作用等方面表现出良好的应用前景。广大部队官兵在相对封闭的军营环境下, 生活紧张, 应急事件多, 训练强度大, 持续性的竞赛、评比多, 出现伤病的几率大。据调查解热镇痛抗炎药、驱蚊剂、防晒剂、抗菌、抗病毒以及抗疟药等是广大基层部队常备药。随着现代战事强度的越来越大, 广大官兵迫切需要一些高效、长效、低毒的药物及其制剂来对抗由高度集中的生活工作、任务繁重的军事训练而带来的一系列伤病。而纳米给药系统正好具备高效、长效、低毒的特点。因此本文根据文献报道, 按不同的药物载体归类, 就纳米给药系统在军队特需药品中的研究和应用作一综述, 以帮助了解军队特需药品在药剂学方面的研究现状, 为以后更多军队特需药品新剂型的研究提供参考。

1 亚微乳

亚微乳载药系统常作为胃肠外给药的载体, 乳滴粒径介于乳剂和微乳之间, 分散度很大, 有利于药物吸收, 可提高难溶性药物的体内分散度和溶解度, 尤其可以减少药物的毒副反应。亚微乳系统日益成为难溶性药物且毒副反应严重的药物的良好载体。

皮肤真菌感染在部队基层官兵中发病率较高,

特别在近年抗救灾期间部队皮肤病中真菌感染有上升趋势。因此抗真菌感染药是军队特需药品主要品种之一。郭涛等^[1,2]以深部抗真菌感染药大蒜油为模型药物, 制备了大蒜油亚微乳, 考察了自制大蒜油亚微乳的稳定性、安全性及体外抗真菌作用, 并与大蒜油注射液进行了比较。结果表明, 与大蒜油注射液相比较, 亚微乳稳定性良好; 静脉注射大蒜油亚微乳的安全性好于大蒜油注射液, 且大蒜油制成亚微乳后仍具有较强的抗真菌作用。

2 自乳化药物传递系统

自乳化药物传递系统是由药物、油相、表面活性剂和助表面活性剂组成的口服固体或液体剂型, 口服后在胃肠道的轻微蠕动下, 能自发形成颗粒较细的 O/W 乳剂 (5~100 nm)。作为一种新型的药物载体, 药物在微乳中的分散性好, 有利于药物在体内的吸收, 提高药物生物利用度。此外, 乳剂可减少胃肠刺激性, 掩盖不良气味, 在此基础上进一步冷冻干燥便于贮藏、运输, 是一个很受欢迎的军事用药新剂型。

疟疾是由疟原虫引起、经按蚊传播的一种常见寄生虫病, 其流行地区广, 发病率高, 对部队指战员健康的危害较为严重, 是海军部队最重要的虫媒传染病。并且随着我国参与联合国维和行动的增多, 所地域又多是高疟区, 因此广大部队官兵对抗疟药的需求量亦越来越大。Mandawgade 等^[3]将抗疟药 蒿甲醚制备成自乳化制剂, 考察了 蒿甲醚自乳化制剂的粒径、体外释放以及体内抗疟活性, 并与市售制剂 Larither 进行了比较。结果 蒿甲醚自乳化制剂的平均粒径 < 100 nm; 自乳化制剂 15 min 即可释药 > 98%, 而市售制剂 Larither 1 h 时仅释药 46%; 并且与市售制剂相比, 蒿甲醚自乳化制

[基金项目] 上海市科学技术委员会纳米技术专项基金项目资助 (0952nm03000)。

[作者简介] 陈建明 (1964-), 男, 副教授, Tel (021) 81871291, E-mail: yjcn@163.com.

剂显著提高了药物的抗疟活性 ($P < 0.05$)。

3 纳米乳

纳米乳是在乳剂的基础上,经高压乳匀后制得的纳米级乳剂,可以增强药物的溶解性,显著提高药物的生物利用度,促进药物吸收,提高药效,降低其毒副作用。

作为部队最常用药,许多抗菌、抗病毒及抗疟药物的纳米乳制剂已被广泛研究。Santos Magalhaes等^[4]将青霉素 G制成纳米乳,4 放置 5个月稳定性良好。Vyas等^[5]将抗病毒药沙奎那韦制成 O/W型纳米乳剂,并以沙奎那韦混悬液为对照,评价了沙奎那韦纳米乳剂的口服生物利用度。结果沙奎那韦纳米乳剂的 C_{max} 和 AUC分别是其混悬液的 5倍和 3倍,表明将沙奎那韦制成纳米乳后提高了药物吸收的速度和程度。Singh等^[6]为了减少抗疟药伯氨喹的血液毒性及胃肠道副反应,将其制备成纳米乳,结果表明当伯氨喹的剂量仅为普通口服剂量的 25%时,即显示了较强的抗疟活性,说明将伯氨喹制成纳米乳后减少了用药剂量,降低了其毒副反应。

阿司匹林和布洛芬作为部队最常用的解热镇痛抗炎药,它们的纳米乳制剂亦有报道。Subramanian等^[7]通过建立 CD-1耳肿胀的小鼠模型,比较了阿司匹林纳米乳和阿司匹林混悬液的抗炎作用。结果阿司匹林纳米乳对小鼠耳肿胀的消除作用是其混悬液的 2倍 ($P < 0.05$),表明阿司匹林的纳米乳剂显著提高了其抗炎作用。Wang等^[8]制备的布洛芬纳米乳剂,平均粒径为 58 nm,且 30 min内即可释药 95%。与其普通片剂相比,纳米乳显著提高了布洛芬的溶出速度。

4 纳米胶束

纳米胶束是一种自组装纳米化胶体分散体,粒径通常为 5~100 nm,具有疏水性内核与亲水性外壳。纳米胶束作为一种新型药物载体,其显著优点在于:利用胶束增溶作用可以提高难溶性药物的溶解度及口服生物利用度,目前已成功用于难溶性药物的传递,并展示出良好的应用。

吲哚美辛是一种非甾体类抗炎药物,为广大基层部队常用药之一,临床应用多为口服制剂,水溶性差,其治疗效果显著,临床应用广泛,但胃肠不良反应发生率高,严重可致出血、溃疡,甚至穿孔,患者耐受性差,使其应用受到了很大限制。李晓静等^[9]采用大鼠角叉菜胶足爪肿胀及佐剂型关节炎模型,比较局部注射吲哚美辛纳米胶束制剂与灌胃给予其口服制剂对大鼠关节炎的治疗效果,并观察药物对大

鼠胃部的刺激情况,结果载药纳米胶束能够显著抑制足爪肿胀,且用胶束治疗的大鼠没有胃溃疡的产生。吲哚美辛载药纳米胶束通过关节内注射既能够达到持续治疗效能,又可避免口服给药所引起的严重的胃部刺激,其应用前景良好,值得更加深入的研究。Lee等^[10]利用肝素化的共聚物胶束包裹吲哚美辛的同时,在胶束外壳上连接基本成纤维细胞生长因子,以达到双重释药的目的。结果此胶束递药系统能同时释放基本成纤维细胞生长因子和吲哚美辛,其中吲哚美辛能够持续释药达三周,而基本成纤维细胞生长因子可长达两个月持续释放,大大延长了药效,增强靶部位的治疗效果。

5 纳米粒

纳米粒是指由天然或合成高分子材料制成的粒径在 1~1000 nm的胶体微粒,药物可以溶解、包裹于其中或吸附在实体上。含有效药物的载药纳米粒子是一种新型的缓释系统,可改变常规的给药方式,有极广阔的应用前景,是近年来医药学领域的研究热点。通常药物制成纳米粒后,具有缓释、靶向、保护药物、提高疗效和降低毒副作用的特点。并且相对于其他几种纳米制剂,纳米粒在军队特需药中的应用也最为普遍。

纳米粒可提高抗生素和抗真菌、抗病毒药治疗细胞内细菌感染的功效。Gupta等^[11]以 PLGA为载体制备的司帕沙星纳米粒作为眼部给药制剂,延长了药物在眼角的驻留时间,增强了药物的膜渗透性,从而极大的提高了司帕沙星眼部给药的生物利用度。Jung等^[12]将两性霉素 B包埋在脂质纳米粒中,结果与市售两性霉素 B制剂相比,其脂质纳米粒的细胞毒性及血液毒性均明显降低;而抗真菌活性却由于该两性霉素 B纳米粒制剂延长了药物在血液中的循环时间而显著提高。Chen等^[13]以人血清白蛋白为载体制备了静脉注射用伊曲康唑纳米粒,结果纳米粒在肺部、肝部和脾部的分布量明显高于其参比制剂伊曲康唑环糊精包合物。

解热镇痛抗炎药双氯芬酸钠的纳米粒制剂亦有报道。Attama等^[14]制备了双氯芬酸钠固体脂质纳米粒作为眼部给药制剂,该制剂包封率高,具有缓释释药的特点,并且穿过模拟人眼角膜的作用显著增强。Ishihara等^[15]以 PEG-PLA和 PLA的嵌段共聚物为载体,将糖皮质激素类抗炎药他米松磷酸酯钠制备成纳米粒,考察了该制剂对关节炎动物模型的抗炎作用。结果发现该纳米粒制剂优先聚集于动物炎症发生部位,且驻留时间长,渗透性强,因此抗炎效果好。

长期以来,蚊虫叮咬一直是困扰部队作训和休息的难题,它不仅影响到广大指战员的作训值勤、日常生活和休息,还会造成皮肤损伤和感染以及疟疾等传染性疾病的传播,严重地影响部队的战斗力。因此研制实用长效的驱蚊制剂,具有重要的实际意义。第二军医大学药学院研制了新型纳米长效驱蚊霜,主要采用含广谱的抗蚊虫叮咬成分避蚊胺,并采用纳米制剂技术将其包裹于纳米微粒中制成乳膏剂。樊毅等^[16]选择 120 名健康男性受试者,在蚊子最多的丛林中站立 15 min 中,观察此长效驱蚊霜的野外现场驱避效果。结果长效驱蚊霜对驱避蚊虫叮咬效果非常显著,驱避效果优于参比制剂施美蚊不叮香露,且维持有效时间长。

部队官兵每年都要进行濒海训练,日晒伤在官兵所患的皮肤病中比例最高。濒海训练时官兵所接受的紫外线照射强度大,受海水浸泡时间长,日晒伤的几率较大。日光暴晒加之海水浸泡,导致官兵在濒海训练时的皮肤病明显高于训练前。所以对防晒制剂的要求比较高,不仅要求防晒制剂对中波和长波紫外线都有较好作用,并且能够较长时间耐海水浸泡。固体脂质纳米粒一方面自身可以象物理防晒剂那样反射和散射紫外线,可起到无机防晒剂的作用,因此将普通防晒剂制成固体脂质纳米粒后,不仅能降低防晒剂的光降解,而且还可降低防晒剂的用量;另一方面将防晒药物制成固体脂质纳米粒后,可延缓药物释放,延长药物在皮肤表面的作用时间,起到长效防晒的作用,药物跟载体可以起到协同作用,因此这对预防军队官兵在濒海训练时日晒伤,具有十分重要的意义。侯冬枝等^[17]以亲脂性防晒剂甲氧基肉桂酸辛酯为模型药物,研究了传统的 O/W 乳液和固体脂质纳米粒的紫外保护效果,结果无论是否载药,固体脂质纳米粒载体系统紫外吸收能力都较 O/W 乳液高得多。Wissing 等^[18]将防晒剂羟苯甲酮制成固体脂质纳米粒,并以其普通乳剂为对照,对该载药固体脂质纳米粒进行了体外释放及体内皮肤渗透作用评价。结果表明,固体脂质纳米粒处方中,羟苯甲酮释放速度明显减慢,穿透皮肤角质层的作用延长,并且随着载药量的增大,药物的扩散系数减小,因此更多的羟苯甲酮可停留在皮肤表面,起到长效防晒的作用。

6 脂质体

脂质体是一种新型的药物载体,具有细胞亲和性,可包裹脂溶性药物或水溶性药物。脂质体与生物膜有较大的相似性与组织相容性,易于被组织吸收,因此可提高药物的生物利用度。药物被脂质体

包裹后具有靶向性、缓释性,并可降低药物毒性,提高药物稳定性。

作为部队最常用药,抗生素和抗真菌、抗病毒药的脂质体制剂的研究同样备受关注。众所周知,为减轻两性霉素 B 的毒副作用,已研制出两性霉素 B 脂质体用于临床。

Wong 等^[19]将环丙沙星包裹在小单室脂质体中,然后对小鼠分别静脉注射或喷雾吸入给予未包裹的环丙沙星原料药和环丙沙星脂质体,观察它们在体内的分布情况。结果静脉注射给药组:脂质体制剂的血药浓度,肺、肝、脾的蓄积量明显高于未包裹的环丙沙星原料药;喷雾吸入给药组:环丙沙星脂质体制剂在呼吸道的分布量和滞留时间亦明显高于其未包裹的原料药。表明环丙沙星经脂质体包裹后,可增加在受感染部位的分布量,提高治疗效果。Chimanuka 等^[20]制备的 蒿甲醚脂质体,包封率高,4 放置 3 个月,稳定性良好;用该脂质体治疗由夏氏鼠疟原虫感染的小鼠,治愈率高达 100%。

脂质体用聚乙二醇(PEG)修饰,其表面被柔顺而亲水的 PEG 链部分被覆盖,极性 PEG 基增强了脂质体的亲水性,减少血浆蛋白与脂质体膜的相互作用,降低被巨噬细胞吞噬的可能,延长在循环系统的滞留时间,可增强被包裹药物的疗效,因此被称为长循环脂质体或隐形脂质体。Kajiwara 等^[21]将抗病毒药更昔洛韦制成 PEG 化的长循环脂质体,小鼠体内药动学实验表明,与更昔洛韦溶液剂比较,该脂质体制剂延长了药物在体内的循环时间,静脉注射和腹腔注射脂质体制剂的 AUC 分别是其溶液剂的 36 倍和 32 倍。

7 结语

纳米给药系统是一类极具开发潜力的新型药物传递系统,其突出优点越来越为制剂学界所关注。将纳米给药系统应用于军队特需药品,可满足广大部队官兵对高效、长效、低毒药物制剂的需求,符合现代战事的特点。然而一方面纳米载体的应用尚处于起步阶段,不同纳米制剂在军队特需药品研究中的应用也存在各自的优缺点。静脉注射亚微乳作为给药载体,不仅能减少药物的不良反应,还能增大药物的溶解度、增强药物的靶向性及缓释效应,提高临床疗效,其应用技术正日益成熟,粒径、灭菌、稳定性三大问题已基本得到解决,所以目前在军队特需药品中的应用相对比较广泛;自乳化药物传递系统对水溶性差、水中不稳定、口服生物利用度很低的药物提供了一种新的选择,但同时尚存在许多问题,如药

(下转第 93 页)

cough model induced by sulfur dioxide in mice [J]. Nat Prod Res, 2007, 21 (3): 217.

[63] Unno T, Sugimoto A, Kakuda T, *et al* Xanthine oxidase inhibitors from the leaves of *Lagerstroemia speciosa* (L.) Pers[J]. J Ethnopharmacol, 2004, 93 (2-3): 391.

[64] Chistokhodova N, Nguyen C, Calvino T, *et al* Antithrombin activity of medicinal plants from central Florida[J]. J Ethnopharmacol, 2002, 81 (2): 277.

[收稿日期] 2009-07-09

[修回日期] 2009-11-06

(上接第 83 页)

物在处方中的稳定性以及药物在胃肠道内的变化及吸收情况等还有待解决,因此目前上市的自乳化制剂并不多;而纳米乳、纳米胶束、纳米粒以及脂质体等给药系统虽体外动物实验疗效显著,但由于其制备难于实现工业化大生产,因此目前多数停留在实验室研究阶段,且生物利用度实验也仅仅是在动物体内进行,并且要使这些新剂型应用于临床,还需在处方工艺、质量控制等方面进行进一步的研究和完善。另一方面用于纳米制剂研究的军队特需药品大部分为抗菌抗炎药,种类较少。因此,广大药剂学工作者还需继续坚持不懈的努力,将纳米给药系统的优势更好、更充分地发挥出来,有效地将军队特需药品的特点与纳米给药系统的优势有机地结合起来,研制出疗效更显著、使用更方便的新制剂,以适应新形势下部队用药的需要。

【参考文献】

[1] 郭涛, 储小琴, 何进, 等. 大蒜油亚微乳的稳定性研究[J]. 解放军药学学报, 2005, 21 (2): 81.

[2] 郭涛, 储小琴, 颜鸣, 等. 大蒜油亚微乳的安全性及体外抗真菌作用[J]. 沈阳药科大学学报, 2005, 22 (6): 458.

[3] Mandawgade SD, Shama S, Pathak S, *et al* Development of SMEDDS using natural lipophile: application to Artemether delivery[J]. Int J Pharm, 2008, 362 (1-2): 179.

[4] SantosMagalhaes NS, Pontes A, Pereira VMW, *et al* Colloidal carriers for benzathine penicillin G: nanoemulsions and nanocapsules[J]. Int J Pharm, 2000, 208 (1-2): 71.

[5] Vyas TK, Shahiwala A, Amiji MM. Improved oral bioavailability and brain transport of saquinavir upon administration in novel nanoemulsion formulations[J]. Int J Pharm, 2008, 347 (1-2): 93.

[6] Singh KK, Vingar SK. Formulation, antimalarial activity and biodistribution of oral lipid nanoemulsion of primaquine[J]. Int J Pharm, 2008, 347 (1-2): 136.

[7] Subramanian B, Kuo F, Ada E, *et al* Enhancement of anti-inflammatory property of aspirin in mice by a nano-emulsion preparation[J]. Int Immunopharmacol, 2008, 8 (11): 1533.

[8] Wang L, Dong J, Chen J, *et al* Design and optimization of a new self-nanoemulsifying drug delivery system [J]. J Colloid Interface Sci, 2009, 330 (2): 443.

[9] 李晓静, 李晓辉, 张建祥. 吡咯美辛载药纳米胶束治疗大鼠实验性关节炎[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28 (22): 2253.

[10] Lee JS, Bae JW, Joung YK, *et al* Controlled dual release of basic fibroblast growth factor and indomethacin from heparin-conjugated polymeric micelle[J]. Int J Pharm, 2008, 346 (1-2): 57.

[11] Gupta H, Aqil M, Khar RK, *et al* Sparfloxacin-loaded PLGA nanoparticles for sustained ocular drug delivery[J]. Nanomedicine, 2009, (Epub ahead of print).

[12] Jung SH, Lim DH, Jung SH, *et al* Amphotericin B-entrapping lipid nanoparticles and their in vitro and in vivo characteristics [J]. Eur J Pharm Sci, 2009, 37 (3-4): 313.

[13] Chen W, Gu B, Wang H, *et al* Development and evaluation of novel itraconazole-based intravenous nanoparticles [J]. Int J Pharm, 2008, 362 (1-2): 133.

[14] Attama AA, Reichl S, Muller-Goymann CC. Diclofenac sodium delivery to the eye: In vitro evaluation of novel solid lipid nanoparticle formulation using human cornea construct [J]. Int J Pharm, 2008, 355 (1-2): 307.

[15] Ishihara T, Takahashi M, Higaki M, *et al* Preparation and characterization of a nanoparticulate formulation composed of PEG-PLA and PLA as anti-inflammatory agents [J]. Int J Pharm, 2009, (Epub ahead of print).

[16] 樊毅, 朱子华, 陈晓慧, 等. 长效驱蚊霜野外现场驱避效果观察[J]. 药物与临床, 2008, 26 (6): 450.

[17] 侯冬枝, 谢长生, 平其能. 固体脂质纳米粒作为防晒剂载体的性能研究[J]. 中国药科大学学报, 2007, 38 (2): 177.

[18] Wissing SA, Muller RH. Solid lipid nanoparticles as carrier for sunscreens: in vitro release and in vivo skin penetration [J]. J Control Release, 2002, 81 (3): 225.

[19] Wong JP, Yang H, B lasetti KL, *et al* Liposome delivery of ciprofloxacin against intracellular Francisella tularensis infection [J]. J Control Release, 2003, 92 (3): 265.

[20] Chimanuka B, Gabriels M, Detaevemier MR, *et al* Preparation of artemether liposomes, their HPLC-UV evaluation and relevance for clearing recrudescence parasitaemia in plasmodium chabaudi malaria-infected mice [J]. J Pharm Biomed Anal, 2002, 28 (1): 13.

[21] Kajiwara E, Kawano K, Hattori Y, *et al* Long-circulating liposome-encapsulated ganciclovir enhances the efficacy of HSV-TK suicide gene therapy [J]. J Control Release, 2007, 120 (1-2): 104.

[收稿日期] 2010-01-06

[修回日期] 2010-02-06