

纳米粒给药系统研究新进展

余 岚 汪成发(东阳横店 322118 浙江康裕制药有限公司)

纳米级聚合物粒子作为药物传递和控释的载体,是一种新的药物控释体系。它与微米颗粒载体的主要区别是超微小体积,它能穿透组织间隙并被细胞吸收,可通过人体最小的毛细血管,因而作为新的药物载体系统被广泛研究。理想的纳米粒应具有以下性质^[1]:(1)具有较高的载药量,如>30%,(2)具有较高的包封率,如>80%,有适宜的制备及提纯方法,(4)载体材料可生物降解,毒性较低,(5)具有适宜的粒径与粒形,(6)具有较长的体内循环。由于纳米粒具有特有的性质,使其在药物的转运方面具有许多优越性,可缓释药物,从而延长药物作用时间,可达到靶向转运的目的。可在保证药物有效作用的前提下,减少给药剂量,从而减轻或避免毒副作用。特别是在靶向和定位给药,粘膜吸收给药,基因治疗以及蛋白多肽控释等领域。

纳米粒直径为10—500nm之间的固状胶态粒子,活性组分(药物、生物活性材料等)通过溶解、包裹作用位于粒子内部或通过吸附、附着作用位于粒子表面。制备纳米粒载体材料为高分子化合物,以合成的可生物降解的聚合物体系和天然的大分子体系为主,它们在体内通过碳链的水解作用而降解,降解产物对人基本无毒性。其制备方法:使用不含单体通过聚合物反映制备纳米粒的乳液聚合和界面聚合技术;也可利用高分子聚合物超声乳化——溶剂挥发法来制备。纳米粒中药物的释放机理可以是药物通过囊壁过滤、渗透和扩散出来,也可以是基质本身溶蚀而使其中的药物释放出来。下面主要介绍两种被修饰的纳米粒药物。

1 具有靶向性的纳米粒药物

1.1 固体脂质纳米粒(Solid lipid nanoparticle)以固态的天然或合成的类脂,如卵磷脂,三酰甘油等为载体,将药物包裹于类脂核中制成粒径为50—1000nm的固体胶粒给药体系。如乳剂,脂质体相似,SLN采用胜利相容性好的类脂材料为载体,主要适合于亲脂性的药物,亦可将亲水性药物通过酯化等方法制成脂溶性强的前体药物后,再制备SLN。杨时成^[2]用热融合融化制成喜树碱固体脂质纳米粒(CA-SLN)阻止喜树碱的水解,延缓药物的释放,并以可静脉注射的Poloxamer 188为表面活性剂使之吸附在CA-SLN的表面,增加其亲水性,并且产生“立体位阻”效应,降低了血液中调理素(opsonin)在纳米粒表面的吸附,使单核吞噬系统(MPS)的摄取,与非MPS部位的靶向性增加达到主动靶向作用^[3,4],以期达到提高药物疗效,降低药物毒副作用。用于药物载体研究的纳米粒子直径小于500nm,这些粒子不但包括固体物质还包括脂质和乳胶,它们与药物形成复合物,根据治疗的不同目的,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,以达到治疗或诊断性显影的目的;特殊的纳米粒子还可进入细胞内结构,从而基因治疗的目的。Muhlen^[5]等采用高压乳仗法制备了泼尼松龙的

SLM,其体外释药过程符合双相动力学模型。SLM粒子为碟状,粒子的核为结晶状态,核的周围被一层薄膜包裹,可以认为开始的快速释药是由粒子外层的非晶型膜引起,而随后的药物缓慢释放是由粒子内部结晶的释药控制的。说明将亲脂性药物制成SLM后,可达到缓释的目的。

以肝脏为例,纳米粒子——药物复合物通过被动和主动两种方式达到靶向作用,该复合物被Kupffer细胞捕捉吞噬,使药物在肝脏内聚集,然后再逐步降解释放入血液循环,使肝脏药物浓度增加,对其他脏器的副作用降低,为被动靶向作用;当纳米粒足够小(100—150nm)且表面覆以特殊包被后,使可以逃过Kupffer细胞的吞噬,靠其连接的单克隆抗体等物质定位于肝实质细胞发挥作用,是为主动靶向作用。无论采取哪种作用方式,粒子的大小和形态是实现靶向的关键,而与细胞表面配体的特异性则可使其选择性提高^[6]。

1.2 高分子包覆磁性纳米粒药物^[7]

磁性纳米粒表面包覆高分子,其外部再与蛋白质相结合可直接渗入生物体内,该项技术目前仅处于动物实验阶段,这种载有高分子和蛋白的磁性纳米微粒的磁性导航,使药物移向病复部位达到定向治疗的目的,这就是磁性超微粒子应用于药理学的基本原理。

说明技术的关键在于选择一种适宜的生物活性剂,根据A细胞和正常细胞表面糖链的差异,这种生物活性剂仅仅与A细胞有亲和力而对正常细胞不敏感,表面包覆分子的磁性纳米粒有这种活性剂就会抵达治疗部位。动物实验证实,带有磁性的Fe₃O₄纳米微粒是应用于这种技术的最有前途的载体,纯金属磁性Ni,Co纳米粒由于有致癌作用,不宜使用,例如10—50nm的Fe₃O₄磁性粒子包覆甲基丙稀酸,尺寸约为200nm,这种亚微囊级的粒子携带蛋白、抗体和药物可以用于癌症的诊断和治疗。其局部治疗效果,副作用少,很可能成为癌治疗的方向。

磁性纳米粒用于分离癌细胞和正常细胞在动物实验中已获得成功,展现了引人注目的应用前景。通常情况下,癌症、肿瘤手术后需进行放疗,以杀死残存的癌细胞,与此同时大面积辐射也会使正常细胞受到损伤,尤其是危及具有造血功能和免疫功能的骨髓干细胞。为了避免骨髓细胞受到损伤,可在放疗前将骨髓抽出,辐射后再重新注入,但往往癌细胞已扩散到骨髓中,因此将癌细胞从骨髓液中分离出来是至关重要的。

2 纳米粒药物的缓释性

药物载体转运系统亚微粒在静脉给药时易被体内免疫系统的吞噬细胞作为异物而识别和吞噬。这些吞噬细胞主要为单个和吞噬细胞系统(MPS)和多形核白细胞。所以,这些亚微粒在静脉给药时只能作用于吞噬细胞比较丰富的器官,如肝脏。同时,由于载体转运系统亚微粒在体内很快被

这些吞噬细胞清除,在体内的半衰期很短,如聚苯乙烯纳米粒在体内数分钟内就从血液中清除掉。其他一些载体材料,如聚乳酸(PLA)、聚丙烯酰胺等制备的纳米粒在体内循环的半衰期也很短。如何减少或避免载体转运系统亚微粒在体内对吞噬细胞的趋向性,及延长其在体内的循环时间成为近年的一个热点。延长纳米粒药物在体内的循环时间具有重要意义:(1)能使所载的有效成分在中央室的浓度增加且循环时间延长,这样能更好地发挥全身治疗或诊断作用;(2)增加药物在病灶靶部位的疗效,如肿瘤等病变部位的上皮细胞处于一种渗漏状态,由于纳米粒在体内长循环,其所载的药物进入肿瘤等病变部位的机会增加。因此,长循环纳米粒的作用是降低了药物对 RES 的靶向性,宏观的效果是明显改善疗效。

对纳米粒进行表面修饰而制备长循环的缓释剂多是采取聚合材料分散法^[8],其中“乳化-蒸发”法最常用,用这种方法制备长循环纳米粒时可以将起稳定作用的表面活性剂溶于水成水相,将聚合材料与起表面修饰作用的表面活性剂和药物溶与一定的有机溶媒构成有机相,在高速搅拌或超身的条件下将两者混合形成 O/W 的乳滴,然后蒸发除去体系中的有机溶媒而得到表面修饰的纳米粒。

纳米粒可用于基因治疗^[9],基因治疗将质粒 DNA 插入目的细胞后,可修复遗传错误或可产生治疗因子(多肽、蛋白质、抗原)。从基因水平治疗疾病,大大超越了对症治疗的效果。基因治疗所面临的最大挑战是:首先要使质粒 DNA 分布与特定的细胞,再使 DNA 到达特定的细胞器——细胞核内,最后还要使其插入特定的 DNA 位点。利用纳米技术,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,有助于其对细胞核的有效入侵;而最后质粒 DNA 插入细胞核 DNA 的正确位点则取决于纳米粒的大小和结构。

Chavang^[10]等研究了聚氰基丙稀酸烷基酯纳米粒吸附寡核苷酸的影响因素,证明无论在缓冲液还是在细胞培养基中,结合在纳米粒子的寡核苷酸都具有对抗核酸酶的作用,防止核苷酸的降解,并通过细胞对纳米粒的吞噬作用而增加寡核苷酸进入细胞的量,同时增加作用。Codard^[11]等将胆固醇结合到十二聚体的寡脱氧核苷酸上,形成复合物,该复合物通过胆固醇的集团吸附到聚氰基丙稀酸烷基酯纳米粒,然后转染人类膀胱癌细胞 T24,该复合物能与 Ha-ras 原癌基因 Mrna 变异区互补而形成双螺旋,从而起到反义效果,抑制了人类膀胱癌细胞的 T24 在培养基中不增生。纳米控释系统在体内同样能保护寡核苷酸,防止降解。Nakada^[12]将 33P—pdT16 特异地转运到肝脏,同时减少在肾和骨髓中分布。静脉注射,纳米粒能部分保护 pdT16,防止起在血浆和肝脏中降解,而游离的 pdT16 在此时已完全降解,所以有可能成为

基因治疗和反义治疗方案中的重要组成部分。

3 结论:

在体内长循环纳米粒的出现改变了纳米粒只能作用于 RES。固体脂质纳米粒载带抗肿瘤药物,可将药物靶向于癌组织,延长药物在癌部位的停留时间,降低耐药性的产生,这两者结合将会是药物研究一个新领域。随着类脂材料、表面活性剂、制备机制、体内动力学和药效学等方面研究的逐渐深入,将为 SLN 的工业化生产和临床应用创造良好的条件。

参考文献

- 1 Douglas SJ, Davis SS, Nanoparticles in drug delivery. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst, 1987,3(3):233—261.
- 2 杨时成,朱家壁,等. 喜树碱固体脂质纳米粒的研究. [J] 药学报,1999,34(2):146—148.
- 3 Muller RH, Maassen S, Schwarz C, *et al.* Solid lipid nanoparticles (SLN) as potential carrier for human use; interaction with human granulocytes. J Control Release, 1997,47:261.
- 4 Moghimi SM. Mechanisms regulating body distribution of nanospheres conditioned with pluronic and tetronic block co-polymers. Adv Drug Delivery Rev, 1995,16:183—187.
- 5 Muller RH, Dorte R, Stephan AR. Bioegradation of solid lipid nanoparticles as a function of lipase incubation time [J] Int ves-tin, 1997,48(1—2):123—127.
- 6 David SS. Biomedical application of nanotechnology-implications for drug targeting and gene therapy. Trends Biotechnol, 1997, 15(6):217—224.
- 7 徐敏,姜丽丽,免疫磁性制剂的研究 [J] 药理学进展,1999,23(1):23—26.
- 8 Allenann E. Drug-loaded nanoparticles-preparation methods and drug targering issues. Eur J Pharm Biopharm, 1993,39(5):173—191.
- 9 Schofield JP, Caskey CT. Non-viral approaches to gene therapy. Br Merd Bul, 1995,51(1):56—71.
- 10 Chavany C, Le-Doan T, Couoreur P, *et al.* Polyalkylcyanocoylate nanoparticles as polymeric carriers for antisense oligonucleotides. Pharm Res 1992,9(4):441—449.
- 11 Godard G, Boutorine AS, Saiso BE, *et al.* Antisense effects of cholesterololigodeoxynucleotide conjugates associated with poly(alky-cyanocrylate) nanoparticles. Eur J Biochem, 1995, 232(2):404—410.
- 12 Nakada Y, Fattal E, Foulquier M, *et al.* Pharnacokunetics and biodistrubution of oligonucleotide adsorbed onto poly(isobutyl cyanoacrylate) nanoparticles after intravenous administration inmice. Pharm Res. 1996,13(1):38—43.

收稿日期:2002—07—20