

## 纳米技术在中药制剂中的应用

石 焱<sup>1</sup>, 罗佳波<sup>1</sup>, 袁荣刚<sup>2</sup>, 杨晓波<sup>2</sup> (1. 南方医科大学中医药学院, 广州 510515; 2. 中国人民解放军第二一〇医院, 大连 116021)

**摘要** 本文简单提及了纳米技术, 纳米中药的概念、特性, 主要介绍了中药制剂在运用纳米技术后所呈现的一些优点及存在的一些问题。

**关键词** 纳米技术; 中药; 纳米中药

**中图分类号**: TB383

**文献标识码**: B

**文章编号**: 1006-0111(2007)02-0065-03

### 1 纳米技术简介

纳米(Nanometer)是物理学中的一个长度单位, 一纳米为一米的十亿分之一。当粒子尺寸范围在 0.1~100 nm 之间时, 它处于原子簇和宏观物体交界的过渡区域, 具有量子尺寸效应、小尺寸效应、表面效应和宏观量子隧道效应等, 在声、磁、光、电、热等性质与块体物质相比具有显著的差异。例如: 在室温条件下, 3 nm 的 Ag 颗粒具有金属的特性, 当进一步减少粒径或降低温度时, 则 Ag 颗粒将呈现非金属特性; 2 nm Au 纳米粒热力学特征发生了很大的变化, 其熔点由块体的 1 337K 下降到 600K<sup>[1]</sup>。

纳米技术(Nano technology)是一门在 0.1~100 nm 空间尺度内操纵原子和分子, 对材料进行加工, 制造出具有特定功能产品或对某物质进行研究, 掌握其原子和分子运动规律和特性的高新技术学科<sup>[2]</sup>。其被认为是“今后十年最可能使人类发生巨大变化的十项技术之一”; “21 世纪支撑人类文明的三大核心技术之一”; 我国德高望重的老科学家钱学森曾精辟的预言“纳米左右和纳米以下的结构将是下阶段科技发展的重点, 会是一次技术革命, 从而将引起 21 世纪又一次产业革命”<sup>[3]</sup>。

纳米技术的发展突飞猛进、日新月异, 涉及的学科范围十分广泛, 包括纳米材料学、纳米电子学、纳米生物学、纳米医药学、纳米物理学、纳米化学、纳米机械学、纳米加工学等学科。我国纳米科技的发展几乎与世界同步, 20 世纪 90 年代初, 纳米科技的研究内容即被列入国家重点自然科学基金, 攀登计划及国家重点科技攻关项目, 极力推动了我国纳米科技的发展进程。张玉华等<sup>[4]</sup>检索了 SCI 1996~2000 年 5 年中所收录的纳米科技论文, 排在前三位的国

家为美国、日本和中国, 5 年中世界纳米科技论文的年增长率为 36.0%, 而我国为 84.4%, 大大高于世界平均值。结果还表明, 我国在纳米材料领域的研究与国际先进水平在同一水平线上。

### 2 纳米中药简介

**2.1 背景** 中医药学是我国优秀传统文化的瑰宝, 具有几千年的发展史, 是当今世界保留下来的唯一具有完整理论系统和实践经验的民族医药学。其中的中药是我国医药宝库的重要组成部分, 是我国人民防病治病的重要药品, 其独特的药效在世界医学界也占有举足轻重的地位。目前, 国际药品消费观和医疗健康观的改变以及人类回归自然的潮流, 为中药在世界范围内的使用提供了很好的机遇。但同时我们也面临着巨大的挑战, 我国传统的中药研究中低水平重复现象比较严重, 组方缺乏合理性, 结果缺乏重现性, 研究缺乏科学性等; 在传统的中药材加工方面, 由于缺少先进的加工手段, 在中药制剂与生产工艺, 质量控制, 安全性与有效性, 中药新药开发与评价等方面缺少具有自主知识产权的技术和方法, 使得中药服药量大且机体吸收率低, 很难充分发挥其效能且口感不好; 另一方面, 我国中药提取工艺及设备落后, 大部分用水提取和醇提取两种工艺, 加热提取后其生物活性有效成分容易被破坏。因此, 中药制剂的现代化发展迫切需要现代科学技术与医药科学相结合。

**2.2 概念的提出** “纳米中药”是指运用纳米技术制造的, 粒径小于 100 纳米的中药有效成分, 有效部位, 原药及复方制剂。这一概念是由徐辉碧、杨祥良和谢长生<sup>[5]</sup>三位教授提出的。纳米中药的研究, 作为一种新技术, 将大大促进各相关学科的发展, 在药物研究中, 将由原来只注重生物结构和生物活性的构效关系, 扩展到探讨物理性状, 化学结构和生物活性三者之间的关系, 从理论研究和技术应用方面都

作者简介: 石焱(1973-), 女, 主管药师, 硕士。Tel: (0411)85841070, E-mail: shiyan210@hotmail.com

可能发生重大突破。徐辉碧等<sup>[6]</sup>检索了1988年~2000年美国专利中涉及纳米科技的专利发现,与生物医药相关的专利占总数的80%以上,从一个侧面说明纳米科技在生物领域有着十分广阔的前景。

### 3 纳米中药制剂的特点及研究进展

研究表明,中药产生的药理效应不能单一地归功于该药特有的化学组成,还与药物的物理状态密切相关<sup>[5]</sup>。因此改变药物制剂的物理状态是新药研制的一种有效方法,在改变物理状态方面,改变药物的单元尺寸是十分有效的,当颗粒尺寸进入纳米量级时,由于量子尺寸效应和表面效应等,纳米粒子呈现出新奇的物理、化学和生物学特征,这就是应用纳米技术中药研究中可能使药物产生新的特性的依据所在。

**3.1 增强药物的靶向性** 许多中药的有效成分或有效部位,如从中华蟾蜍全皮中提取的华蟾素,从喜树中提取的喜树碱等,对肝癌等肿瘤具有显著的疗效,但这些药物在发挥抗癌作用的同时,对其他非靶部位又具有较强的毒副作用,可以通过纳米制剂技术的应用,增强其靶向作用而达到降低毒性的目的。

脂质体(liposome)系指将药物包封于类脂质双分子层而制成的一种超微型球状药物载体制剂,直径一般在几十纳米到几千纳米之间。丁玉玲等<sup>[7]</sup>制备了用于癌症治疗研究的人参皂苷复层脂质体纳米粒,粒径分布为0.7~1.2 μm,具有良好的稳定性,采用适当的脂质材料可以制备成靶向性脂质体。羟基喜树碱具有良好的抗肿瘤疗效,将羟基喜树碱制成PBCA纳米粒并用PVP包裹,给小鼠静注后,15 min内有68.2%聚集于肝脏,消除半衰期为146.99 h,表明该载药纳米粒具有明显的肝靶向作用<sup>[8]</sup>。

**3.2 缓释、控释效果** 纳米缓释系统中药物的释放机理可以是药物通过囊壁沥滤、渗透和扩散出来,也可以是载体材料基质本身的溶蚀而使药物释放出来<sup>[9]</sup>。中药的有效成分或有效部位同样也可以通过选择适当的辅料和制备工艺制成具有缓释功能纳米载体体系,延缓其在体内的释放、吸收和消除过程,从而达到维持稳定持久的血药浓度,减少给药次数的目的。

聚合物纳米粒是以人工合成或天然的可生物降解的高分子材料为载体制成的粒径为1~1 000 nm的载药系统,其结构经过适当修饰,能够增加药物的稳定性,提高药物的生物利用度,并使药物具有缓释、控释的特性。Storm等<sup>[10]</sup>用可生物降解的聚酸酐制备的喜树碱聚合物纳米粒经颅内植入,可显著延长神经胶质瘤大鼠的存活时间:对照组17 d;

3.8%卡莫司丁聚合物23 d,20%;喜树碱聚合物25 d,50%喜树碱聚合物69 d( $P < 0.001$ )。且在体内,喜树碱从聚合物(含药20%和50%)中持续释放时间均在1 000 h以上。

**3.3 提高药物的生物利用度,减少用药量** 中药剂型从传统的丸、丹、膏、散到目前的常规剂型均不同程度的存在生物利用度较低的问题,通常的解决方法是加大给药剂量,而这又带来毒副作用增大,病人顺应性差,资源浪费等一系列问题。将中药制成纳米颗粒时,其比表面积大大增加,与给药部位接触面积增大,而且其粘附性能使药物在吸收部位时间延长,因此可大大提高有效成分的吸收速度和吸收程度,从而增加其生物利用度,减少用药量。

固体脂质纳米粒(SLN)是由固体脂质制备的粒径在50~1 000 nm的纳米载药系统。陈大兵<sup>[11]</sup>以硬脂酸为载体材料制备了长循环的紫杉醇聚氧乙烯二十硬脂酸脂-固态脂质纳米粒(Brij-SLN)和Poronic F68 固态脂质纳米粒(F68-SLN),延长了紫杉醇于体内的滞留时间,小鼠静注Brij-SLN、F68-SLN和常规注射剂后,Brij-SLN和F68-SLN的AUC分别为18.51和19.86,而紫杉醇注射剂的AUC为10.64。

**3.4 增加药物的稳定性** 纳米载药系统一方面可以增加药物的化学稳定性,药物经过载体的包裹形成了较为封闭的环境,可有效的防止外界因素,如光、热、湿及氧等引起的氧化、还原、水解、光解等化学变化所导致的药物稳定性降低;另一方面,可以增加药物的生物稳定性,特别是多肽、蛋白质、核酸、酶类等药物在消化道、血液中将面临各种酸碱环境及酶的破坏,而纳米载药系统则可因载体的存在将药物相对完整地输送到药物作用部位。

包合技术所采用的载体材料主要是环糊精,是一种纳米尺度的药物载体,环糊精分子具有桶状结构,其内部可以包含多种药物分子。缬草油是中药疼痛定的主要成分之一,但其挥发性强,对光和热不稳定,且油状液不易制粒,采用β-环糊精包合后,在加速实验的条件下其稳定性明显提高<sup>[12]</sup>。

**3.5 丰富给药途径** 传统中药制剂经过纳米化的转型,能丰富给药途径,使得中草药在临床中得到更为广泛和有效的应用。如将中药制成纳米粉针剂,舌下速溶片,鼻喷雾剂,高效透皮释放制剂等。去甲斑蝥素具有较强的抗肿瘤活性,且抑瘤谱广,但因其不溶于水,无法通过静脉注射给药。孙铭等<sup>[13]</sup>以聚乳酸-聚乙醇酸(PLGA)共聚物作为基质材料,又用超声乳化/溶剂挥发法制备PLGA包载去甲斑蝥素的纳米级微粒,制备了去甲斑蝥素纳米控释静脉

制剂,并采用 MMT 方法做了体外杀伤癌细胞试验,结果证实 PLGA 包载去甲斑蝥素的纳米级微粒可成功制备静脉注射剂型。

**3.6 使中药疗效增强或呈现新疗效** 徐辉碧等<sup>[14]</sup>人研究了中药雄黄(主含 AS<sub>2</sub>S<sub>2</sub>)粒径不同时对 ECV-304 细胞存活率,凋亡的影响,结果表明对应不同粒径( $\leq 100$  nm,  $\leq 150$  nm,  $\leq 200$  nm,  $\leq 500$  nm)的雄黄凋亡率分别为 68.15%, 49.62%, 7.51%, 5.21%, 可见粒径的减小,尤其是当粒径达到纳米级别时,药效得到了显著的增强。灵芝<sup>[15]</sup>含有丰富的氨基酸和微量元素,具有激活免疫功能、抗肿瘤、抗血栓等作用。一般的粉碎技术不能将孢子破壁,也不能有效提取到其中的脂质活性成分及功能因子,因此灵芝功效大打折扣。若将其粉碎至纳米粒径尺寸(60 nm~180 nm),则可将孢子破壁,使一部分原来不能释放出来的成分及功能因子被释出,从而使其疗效发挥更加完全并呈现新的疗效。

**3.7 降低药物的个体差异** 纳米技术在药物制剂领域应用的重要标志之一是降低药物的个体差异。目前临床上应用的中药制剂基本上都存在着一定的个体差异,应用纳米技术将中药制成纳米粒或进行表面改性后可降低其吸收方面的个体差异,提高药物对病群的有效率<sup>[16]</sup>。

**3.8 改善中药纳米微粒表面的亲水亲油性** 纳米颗粒可进行表面改性改变一些中药制剂的亲水亲油性<sup>[17]</sup>,从而可根据不同用药目的将中药颗粒制成不同溶解性能,不同溶解程度的微粒,提高中药的生物有效性、靶向性和疾病治疗的特异性。

**3.9 促进中药制剂的标准化和国际化** 传统中药及其方剂在加工过程中,由于成分复杂、处理工序繁琐落后、质量标准可控性差,难于达到国际市场的要求。而纳米技术在中药中的应用为中药制备提供新工艺,新技术,这将使中药制剂的研究、开发和生产规范化、标准化,利于中药制剂达到国际标准,迈向世界医药市场<sup>[18]</sup>。

#### 4 问题及展望

目前纳米中药的研究尚处于基础阶段,纳米中药的制备技术也很不成熟,有许多问题仍需进一步研究。如中药的成分十分复杂且机制不明,对其进行纳米化处理,通过纳米颗粒的改性作用,能否使某些中药原有的缺陷得以纠正,疗效增强,能否产生新的药理作用,毒副作用是否大幅度增加等问题都值得深思和研究,而且纳米化后中药有效成分和药效学的不确定性,将给药物质量的稳定可控留下隐患。

但是纳米中药也确实蕴藏着无限前景和巨大的产业扩张潜力,随着纳米技术和中药研究的深入,今后应重点开发纳米中药制备技术,并建立相应的药理学和毒理学的系统评价方法,为纳米中药产业化构建技术平台,同时调整中药产品结构,注入高科技含量,形成具有中国特色的世界一流的自主知识产权的中药技术平台,然后再选择典型的纳米中药进行产品和市场开发,从而推动中药产业的革新和进步。

#### 参考文献:

- [1] 一ノ瀬升,尾崎义治,贺集诚一郎. 超微颗粒导论[M]. 赵修建,张联盟译. 武汉:武汉工业大学出版社,1991.
- [2] Keahler T. Nanotechnology: basic concepts and definitions[J]. Clin Chem,1994,40(9):1797.
- [3] 李国庆,卢广文,林意群. 纳米技术及其在生物工程和医药学上的应用[J]. 医疗设备,2002,15(3):24.
- [4] 张玉华,潘云涛,马 峰. 从文献计量看世界纳米研究的发展状况[J]. 世界科技研究与发展,2002,24(3):49.
- [5] 徐辉碧,杨祥良,谢长生. 纳米技术在中药研究中的应用[J]. 中国药科大学学报,2001,32(3):162.
- [6] 徐辉碧主编. 纳米医药[M]. 北京:清华大学出版社,2004. 2.
- [7] 丁玉玲,马淑贤,卢秀容,等. 人参皂甙脂质体(GSL)的研制[J]. 中国药学杂志,1995,30(7):414.
- [8] 张晓辉,张贵君. 纳米中药的研究前景[J]. 中医药信息,2003,20(1):25.
- [9] Deng YJ, Xu F, Jin YG, et al. Preparation stability and immunoenhancement of APS liposomes[J]. Chin Phar Sci, 1996. 5(2):93.
- [10] Storm P B, Morarity J L, Tyler B, et al. Polymer delivery of camptothecin against 9L gliosarcoma: release, distribution, and efficacy[J]. J Neurooncol, 2002,56(3):209.
- [11] 陈大兵,杨天智,吕万良,等. 紫杉醇长循环固态脂质纳米粒的制备和体内外研究[J]. 药科学报,2002,37(1):54.
- [12] 杨红武,毛衍平,邱应海,等. 缬草 $\beta$ -环糊精包合物的工艺及稳定性研究[J]. 中国医院药学杂志,1998,18(12):544.
- [13] 孙 铭,朱争艳,于美丽,等. 去甲斑蝥素纳米控释剂抗肿瘤的实验研究[J]. 肿瘤学杂志,2001,7(6):321.
- [14] 徐辉碧,杨祥良,黄开勋. 雄黄抑制小鼠肉瘤 S180 的尺寸效应的初步研究[J]. 武汉大学学报(自然科学版),2000,46(3):288.
- [15] 马 国,邓盛齐. 纳米技术在药学中的应用进展[J]. 国外医学抗生素分册,2004,25(5):233.
- [16] 李泳雪,王春龙,李 杰. 纳米技术在现代中药制剂中的应用[J]. 中草药,2002,33(8):673.
- [17] Blunk T, Mark E, Muller RH. Characterization of colloidal drug carriers; determination of surface hydrophobicity by hydrophobic interaction chromatography[J]. Pharm Ind,1993,55:612.
- [18] 全从娟,傅正义,马培燕,等. 纳米技术在中药开发中的应用[J]. 材料科学与工程学报,2003,21(4):582.

收稿日期:2007-01-15