

- [8] 李娟,樊荣,平其能. 精油类促渗剂对非诺洛芬钙经皮渗透作用的研究[J]. 中国药科大学学报,1999,30(5):343.
- [9] 冀学芳,平其能,刘国杰,等. 促进剂对马来酸噻吗洛尔经皮渗透的影响[J]. 中国药科大学学报. 1996,27(1):6.
- [10] 李娟,平其能,肖锋,等. 凝胶骨架控释马来酸噻吗洛尔贴剂的透皮吸收促进剂研究[J]. 中国药科大学学报,1997,28(6):326.
- [11] 莫非,黄雨荪. 噻吗洛尔贴剂经皮渗透促渗剂的筛选[J]. 中国药业,2002,11(9):33.
- [12] 陈彩莲,姚梅坤. 桉叶油和氮酮促透作用比较[J]. 武警医学,2001,3:171.
- [13] 陈鸿清,姚梅坤. 凝胶骨架控释型盐酸尼卡地平贴剂的制备及透皮促渗剂研究[J]. 药学进展. 2000,24(4):235.
- [14] 翁伟宇,徐惠南. 川芎嗪体外透皮的特性[J]. 上海医科大学学报,1999,6(5):336.
- [15] 达尤·阿博杜拉,平其能,刘国杰. 桉叶油及其 β -环糊精包合物对5-氟脲嘧啶经离体大鼠皮肤渗透的促进作用[J]. 中国药科大学学报,1999,27(2):77.
- [16] 达尤·阿博杜拉,平其能,刘国杰. 皮肤渗透促进剂桉叶素的研究[J]. 中国药科大学学报,1999,30(2):86.
- [17] 沈琦,李文姬. 高良姜等中药对5-氟脲嘧啶的促透作用[J]. 中药材 2000,23(1):697.
- [18] 李中东,王宏图,施孝金. 桉叶油对丙酸氯倍他索经皮渗透和吸收的作用[J]. 中国医院药学杂志,2001,21(2):67.
- [19] 李中东,王宏图,施效金. 氮酮对丙酸氯倍他索乳膏经皮渗透和吸收的影响[J]. 中国临床药学杂志,2000,9(1):40.
- [20] 孙国庆,平其能,厉程. 促进剂对青蒿琥脂体外经皮渗透的影响[J]. 中国药科大学学报,1996,27(6):345.
- [21] 达尤·阿博杜拉,平其能,刘国杰. 桉叶油及丙二醇对5-氟脲嘧啶经离体大鼠皮肤渗透的促进作用[J]. 中国药科大学学报,1999,30(3):235.
- [22] 李建华,周敏君. 桉叶挥发油对几种寄生虫驱杀作用的研究[J]. 贵阳医学院学报,2000,25(4):362.
- [23] 倪木兰,孙万邦. 桉叶油体外抗菌作用的初步实验研究[J]. 遵义医学院学报,1995,18(3):178.
- [24] 武迎宏. 空气清菌片在空气中的杀菌效果评价[J]. 中华医院感染学杂志,1999,9(1):42.

收稿日期:2003-05-05

纳米技术与中药制剂现代化

马光大, 周全, 管斐 (第二军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433)

摘要 目的:了解纳米技术在中药制剂现代化研究进展中的作用。方法:综合近几年来中药制剂研究进展中有关应用纳米技术的文献。结果:应用纳米技术于中药制剂后,在出现新的药效,提高原有疗效,中药挥发油粉末化,中药靶向制剂等研究方面均具有其重要意义,也促进了纳米技术的进一步应用。结论:纳米技术与中药制剂现代化关系甚为密切,对其研究发展将起到积极推进作用。

关键词 纳米技术;中药制剂

中图分类号:R944.9 **文献标识码:**B **文章编号:**1006-0111(2003)04-0209-03

我国医药卫生系统在 20 世纪 60 年代对药物制剂提出的改革目标是实现“三效”(高效、速效和长效)、“三小”(剂量小、毒性小和副作用小)的要求。作为中草药制剂来说,由于用药剂量和体积大,无效杂质多,剂型古老,因而实现“三效”、“三小”的要求,尤为迫切需要。只有实现这些要求和指标,才能在国际市场中具有竞争力。当前“纳米中药”的提出是实现这些改革和探索的最佳途径。

1 纳米中药制剂的意义

“纳米中药制剂”是指运用纳米技术制造的粒径小于 100nm 的中药有效成分、有效部位、原药及其复方制剂。由于中药复方的药效的特点是多成分、多靶点的综合整体调节作用,因此,如何将传统的中药制剂运用现代的制剂技术——纳米中药制剂技术是提升中药制剂的质量的有效捷径。纳米技术

在中药制剂方面的应用,在 20 世纪 80 年代,国内就有许多研究报道。研究的制剂的剂型基本上同化学药物的剂型,如脂质体、环糊精包合物、纳米粒、纳米乳或胶体溶液等。药物主药是经提取的有效成分、有效部位或精制的提取物。中药制剂纳米化的目的,不外是增加中药成分的溶出、吸收;提高疗效和减少副作用;液体药物粉末化;实现靶向给药等。但在制剂制备和临床应用上有其自己的特色。

制剂制备时,固体药物有一粉碎的过程,超细粉碎技术是达到药物粒径纳米化的第一步。现代化粉碎技术可以达到细胞壁破裂的程度,这对提取有效成分,促进药物在体内的吸收有着重要意义。由于中药中含有较多的纤维素、胶质、脂肪和糖类等成分,粉碎难度大。一般只能粉碎到微米级的程度,一般粒径在 0.1~75 μm ,平均粒径小于 10 μm 。对矿

物性药材的粉碎可达到微米以下。因此,纳米技术制备植物性中药制剂时,实际上先经粉碎,再提取后来实现。中药材粒径对有效成分的溶出度有明显影响。如刘产明等^[1]在测试不同粉碎度的三七粉末的溶出度时,证实粒度越小,三七总皂甙的溶出量越大。但该实验仅限制在一般粉的粗、中、细度,即都在微米级的粒度。溶出药物的药效特性没有改变。一般植物药的细胞直径在10~100 μm ,中药材加工成10 μm 左右的微粉,就已经把大部分细胞壁打碎。因此,中药材的提取不宜粉碎过细,否则无效高分子物质,如纤维粉碎溶出过多会影响有效成分的溶出、扩散和滤取。然而经提取的植物药的有效成分或矿物药物经纳米化的处理后,常会出现新的药效学特性,这对于研究提升传统中药的质量和疗效,对开发新制剂,具有重要意义。目前报道的中药纳米化,主要有以下几方面:

2 纳米技术在中药制剂中的应用

2.1 原药纳米化呈现新的药效 原药纳米化后由于药物特性的改变,从而可使中药呈现新的功能。如普通牛黄有清热解毒、息风止痒、化痰开窍的作用。但牛黄加工到纳米级水平,其理化性质和疗效发生了惊人的变化;并有极强的靶向作用,对癌症起到特效作用^[2]。植物性药物,如灵芝,用一般的粉碎技术不能将孢子破壁,若用高渊流粉碎机等新型粉碎机粉碎后,粒径呈微米或纳米状态时,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,从而呈现新的药效。但由于植物中药加工至纳米粒径时,则植物细胞基本完全破坏。还有可能将有效成分(大于纳米粒径的大分子)被破坏。但这在中药有效成分中只是少数。

2.2 中药纳米化可提高临床疗效 有些中药所含有效成分水中难溶或溶解度极小,用其原药难以体现疗效,常需增大剂量来达到疗效。利用纳米技术将中药制成1~1000nm的颗粒剂^[3],可有效地提高该类中药的生物有效性和稳定性,如有些含内酯类成分的中药等。

难溶性的中药成分也可利用载体材料制成纳米粒径的制剂。一般制成固体分散体型的制剂来达到提高生物利用度目的。已有报道的有:青蒿素固体分散物^[4]、水飞蓟宾固体分散体^[5]、丹参酮固体分散物^[6]、葛根黄酮固体分散物^[7]、黄芩苷共沉淀物^[8]等。其中李国栋等研制的青蒿素固体分散体和原药相比,45min溶出量,固体分散体为原药的5倍以上,显著提高了药物的溶出度和生物利用度。

2.3 中药挥发油或液体成分粉末化 许多中药有效成分为挥发油,如紫苏、薄荷、细辛等均含有显著疗效的挥发油,然而临床上直接应用甚为不便,不易分剂量,且不稳定。如应用纳米技术将其包裹于 β -环糊精中,制成粉末状的环糊精包合物,则可圆满地解决上述临床应用问题。其它液体有效成分如蟾酥等,也可用该纳米技术来制成制剂应用。中药挥发油的粉末化的纳米技术,也已有不少报道。

2.4 纳米中药的靶向制剂 应用脂质体、纳米囊、纳米球和毫微乳等新技术、新剂型,将中药抗癌成分制成靶向制剂。如将中药抗癌成分喜树碱、长春新碱、类胡萝卜素等制成脂质体应用于临床,易浓集于网状内皮细胞丰富的组织,如肝、脾、肺、骨髓和淋巴等,对于治疗该内皮系统的肿瘤等疾病,可达到较理想的疗效。有研究报道,20~50nm的单层脂质体能增加药物在靶区的浓集,并能延长其血液中的半衰期^[9]。

纳米囊和纳米球(纳米粒)粒径在10~1000nm,在血液中也都被网状内皮系统摄取。有些纳米粒还有沉积在肿瘤组织的可能。因此,中药抗癌成分制成纳米粒制剂,同样可具有靶向治疗功效。如有研究报道,将具有良好生理相容性和在体内易降解的天然脂质材料做载体,将喜树碱制成了纳米粒,平均粒径为196.8nm,载药量为4.8%,包封率达99.5%,该纳米粒可阻止喜树碱的水解,降低毒性。动物实验表明,该喜树碱纳米粒在血液中药物的滞留时间显著延长,在心、脑及网状组织系统中的分布显著增加。

上述纳米技术在中药制剂现代化上的应用,一般还是类同于化学药物或生物药物的纳米技术的应用。最主要的区别是中药成分,特别是复方中药成分非常复杂,在应用纳米技术时,除应用原药的超细粉碎技术将中药纳米化外,其它的中药纳米化技术,必须先通过提纯,尽可能的除去无效成分,保留有效成分,特别是保留其中的活性成分不被破坏,这是纳米技术在中药制剂现代化上应用的关键,也是个难点。但随着现代分离技术等相关技术的发展,会相应得到解决的。相信中药纳米化将在我国中药宝库的发掘中发挥巨大作用,使我国的中药制剂在国际市场上展现奇光异彩。

参考文献

- [1] 刘产明,杨洪元.不同粉碎度三七体外溶出度试验[J].中成药,1998,20(2):17.

(下转第216页)

表1 小儿苯巴比妥片中四组分的回收率测定结果

阿司匹林			非那西丁			咖啡因			苯巴比妥		
加入量 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	测得量 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	回收率 (%)	加入量 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	测得量 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	回收率 (%)	加入量 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	测得量 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	回收率 (%)	加入量 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	测得量 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	回收率 (%)
4.460 0	4.415 4	99.00	3.251 0	3.268 8	100.54	0.560 0	0.553 1	98.77	0.732	0.729 0	99.59
5.018 0	4.953 1	98.71	3.658 0	3.643 8	99.61	0.630 0	0.635 5	100.87	0.826 0	0.817 8	99.00
5.575 0	5.625 8	100.91	4.064 0	4.111 4	101.16	0.700 0	0.701 5	100.21	0.918 0	0.928 8	101.18
6.133 0	6.156 7	100.39	4.470 0	4.498 3	100.63	0.770 0	0.775 9	100.76	1.010 0	1.016 5	100.64
6.690 0	6.672 6	99.74	4.877 0	4.896 7	100.40	0.840 0	0.837 3	98.49	1.102 0	1.101 7	99.97

表2 小儿苯巴比妥样品片中四组分的回收率测定结果

阿司匹林			非那西丁			咖啡因			苯巴比妥		
标示量 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	测得量 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	回收率 (%)	标示量 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	测得量 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	回收率 (%)	标示量 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	测得量 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	回收率 (%)	标示量 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	测得量 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	回收率 (%)
7.340 0	7.379	100.53	5.010	5.025 4	100.31	0.933 0	0.933 0	100.00	1.238 0	1.237 2	99.93
7.756 0	7.748 8	99.91	5.135	5.187 9	101.03	0.943 0	0.940 6	99.75	1.235 9	1.233 8	99.83
7.851 0	7.841 4	99.88	5.247	5.218 6	99.46	0.943 3	0.946 4	100.32	1.240 0	1.245 7	100.46
4.607 0	4.617 5	100.23	2.479 0	2.472 9	99.75	0.468 0	0.467 6	99.89	0.688 0	0.689 5	100.22
4.457 0	4.487 7	100.69	2.197	2.187 2	99.55	0.457 8	0.456 6	99.66	0.674 0	0.669 8	99.38

3 讨论

3.1 任一化合物的吸收曲线通过正交多项式回归都可以得到数目极多的褶合曲线,这些褶合曲线以吸收曲线数学分量的形式保存和反映被研究化合物的吸收特征。因此它们如同吸收曲线一样可作为该化合物定性定量的依据。褶合曲线分析法的基本原理是将吸收度与待测组分浓度之间的定量关系,通过数学处理转变成各数学分量 Q_j 与浓度之间的定量关系。在定量分析中,褶合曲线法能最大限度地消除干扰并在干扰组分褶合曲线交零的波长处测定待测组分的含量^[4,5]。多组分混合体系与双组分混合体系不同,其干扰组组成复杂,没有固定的曲线形状。本法结合计算机信息处理技术,采用合谱技术模拟内部标准添加法,将干扰消除到最低限度,并逐步将多组分体系转化成双组分体系而达到同时分别定量多组分的目的。

3.2 本文以无水乙醇为溶剂是因为阿司匹林易水解,经实验表明其它组分在有水存在时也均有不同

程度的不稳定性。

3.3 将测得的吸收曲线进行褶合光谱分析时,最佳条件的选择主要由仪器自动完成,但吸收曲线波长范围的截取尚可通过人机对话进行选择,以获得最佳的测定结果。本文经试验截取的吸收曲线波长段是 250~310nm,间隔为 2.00nm,结果满意。

参考文献:

- [1] 李海生,刘虹,左志辉. HPLC 同时测定小儿复方苯巴比妥片剂中的 4 种成分[J]. 药物分析杂志,1992,12(6):355.
- [2] 王燕,陈国松,王镇浦. 化学计量学辅助紫外分光光度法同时测定小儿复方苯巴比妥片剂中四组分的研究[J]. 分析实验室,2000,19(5):27.
- [3] 中国药典,1995 年版二部[S]. 1995:843.
- [4] 吴玉田,王桂芳,龚华礼. 褶合曲线法分析应用于去痛片中四个组分的同时定量[J]. 药学学报,1990,25(3):204.
- [5] 金文祥,吴玉田. 褶合曲线分析法同时测定哮喘灵气雾剂中三组分的含量[J]. 药学情报通讯,1994,12(3):49.
- [6] 谢玉珑,梁逸增,俞汝勤. 偏最小二乘法用于药物分析[J]. 分析化学,1989,17(7):588.

收稿日期:2003-03-11

(上接第 210 页)

- [2] 何金洋,郭兴伯. 纳米中药的功能与应用研究浅释[J]. 中医药学刊,2002,20(1):38.
- [3] Liversidge GC, Cundy KC. Particle size reduction for improvement of oral bioavailability of hydrophobic drugs. 1. Absolute oral bioavailability of nanocrystalline danazole in beagle dogs[J]. Int J Pharm, 1995,127:91.
- [4] 李国栋,周全,赵长文,等. 青蒿素缓释固体分散物的制备及体外溶出研究[J]. 解放军药学学报,2000,16(1):15.
- [5] 缪海均,刘皋林,钱芳,等. 水飞蓟宾固体分散体胶囊的人体生物利用度[J]. 第二军医大学学报,2000,21(10):965.
- [6] 储茂泉,刘颂,古宏展,等. 丹参酮固体分散物的研究[J]. 华东理工大学学报,2001,27(20):191.
- [7] 郭建平,孙其荣,周全,等. 葛根黄酮胶囊的制备及体外释放动力学[J]. 中草药,2000,31(1):24.
- [8] 李砥晖,贾玉玺,黄晓洁,等. 黄酮甙共沉淀物和固体分散物生物利用度的研究[J]. 第四军医大学吉林军医学院学报,2000,22(1):16.
- [9] 古宏展,储茂泉. 纳米技术与中药现代化[J]. 首都医药,2001,8(16):22.

收稿日期:2003-05-22