

# 纳米药剂学

吴正红 著

NAMIYAOJIXUE

凤凰出版传媒集团 江苏美术出版社

# 纳米药剂学

吴正红 著



## 图书在版编目(CIP)数据

纳米药剂学 / 吴正红著. — 南京 : 江苏美术出版社, 2011. 7

ISBN 978 - 7 - 5344 - 3904 - 9

I. ①纳… II. ①吴… III. ①纳米材料—应用—药剂学 IV. ①R94

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 129833 号

出品人 周海歌  
责任编辑 张一芳 陆鸿雁  
封面设计 赵 锐  
责任监印 贲 炜

书 名 纳米药剂学  
著 者 吴正红  
出版发行 凤凰出版传媒集团  
江苏美术出版社  
(南京中央路 165 号 邮编 210009)  
经 销 江苏新华发行集团有限公司  
印 刷 南京大众新科技印刷有限公司  
开 本 880×1230 mm 1/32  
印 张 8.25  
版 次 2011 年 7 月第 1 版 2011 年 7 月第 1 次印刷  
标准书号 ISBN 978 - 7 - 5344 - 3904 - 9  
定 价 35.00 元

营销部电话 025—68155670 68155667 营销部地址 南京市中央路 165 号 5 楼  
江苏美术出版社图书凡印装错误可向承印厂调换

# 目 录

第一章 绪 论	1
一、纳米技术的基本概念	1
二、纳米技术的发展概况	1
三、纳米技术在药剂学领域的应用	2
(一) 纳米粒制备技术	2
(二) 纳米粒的表面修饰	3
(三) 纳米粒的应用	4
(四) 纳米粒的类型	7
(五) 纳米药物制剂实例	9
(六) 未来的纳米药物制剂	10
四、挑战与机遇	12
第二章 纳米药用材料	14
第一节 概 述	14
一、纳米药用材料的概念	14
二、纳米药用材料的特点	14
三、纳米药用材料的分类	15
第二节 天然高分子材料	16
一、蛋白质类	16
(一) 明胶(gelatin)	16
(二) 白蛋白(albumin)	17
(三) 其他蛋白类	18
二、多糖类	18
(一) 壳聚糖(chitosan)	18

(二) 壳低聚糖(chitooligosaccharide)	19
(三) 海藻酸盐(alginate)	19
(四) 阿拉伯胶(acacia gum)	20
第三节 半合成高分子材料	21
一、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)	21
二、乙基纤维素(EC)	21
三、羟丙甲纤维素(HPMC)	22
四、邻苯二甲酸醋酸纤维素(CAP)	22
第四节 合成高分子材料	22
一、聚酯类	23
二、聚氨基酸类	24
三、嵌段共聚物类	24
四、树状聚合物	25
第三章 纳米载药系统	27
第一节 概述	27
一、纳米载药系统的概念	27
二、纳米载药系统的要求	28
(一) 网状内皮系统的清除作用	28
(二) 毛细血管床的滤过作用	29
三、纳米载药系统的特点	29
(一) 靶向性	29
(二) 可控释药性(CRDDS)	30
(三) 降低不良反应	30
四、纳米载药系统的分类	31
(一) 纳米乳	31
(二) 纳米混悬剂	31
(三) 纳米囊和纳米球	31
(四) 纳米脂质体	32

(五) 固体脂质纳米粒 .....	32
(六) 聚合物胶束 .....	32
(七) 纳米智能化传输系统 .....	32
第二节 纳米乳 .....	33
一、概 述 .....	33
(一) 纳米乳的概念 .....	33
(二) 纳米乳的特点 .....	33
(三) 纳米乳的形成条件和形成机理 .....	35
二、纳米乳的制备 .....	36
(一) 常用的乳化剂与助乳化剂 .....	36
(二) 常用的乳化设备 .....	38
(三) 纳米乳的制备 .....	40
三、纳米乳的质量评价 .....	45
(一) 乳滴粒径及粒径分布 .....	45
(二) 稳定性 .....	46
(三) 药物含量 .....	46
四、纳米乳的应用 .....	47
第三节 纳米混悬剂 .....	47
一、概 述 .....	47
(一) 纳米混悬剂的概念 .....	47
(二) 纳米混悬剂的特点 .....	48
(三) 纳米混悬剂的处方设计 .....	49
二、纳米混悬剂的制备 .....	50
(一) 介质研磨法 .....	50
(二) 乳化法 .....	51
(三) 高压均质法 .....	52
(四) 超临界流体萃取法 .....	53
三、纳米混悬剂的质量评价 .....	53
(一) 粒径及其分布 .....	53

(二) Zeta 电位 .....	54
(三) 溶出速率 .....	54
四、纳米混悬剂的应用 .....	54
(一) 口服给药 .....	55
(二) 注射给药 .....	56
(三) 眼部给药 .....	57
(四) 肺部给药 .....	57
五、纳米混悬剂存在的问题 .....	58
第四节 纳米囊与纳米球 .....	59
一、概 述 .....	59
(一) 纳米囊与纳米球的概念 .....	59
(二) 纳米囊与纳米球的特点 .....	59
二、纳米囊与纳米球的制备 .....	59
(一) 乳化聚合法 .....	60
(二) 天然高分子固化法 .....	62
(三) 液中干燥法 .....	64
(四) 溶剂-非溶剂法 .....	65
(五) 自动乳法 .....	65
三、纳米囊与纳米球的质量评价 .....	66
(一) 形态、粒径及其分布 .....	66
(二) 包封率与载药量 .....	68
(三) 稳定性 .....	68
四、纳米囊与纳米球的应用 .....	69
第五节 纳米脂质载体 .....	73
一、概 述 .....	73
(一) 纳米脂质体的概念 .....	74
(二) 纳米脂质体的结构组成 .....	74
(三) 纳米脂质体的特点 .....	75
二、纳米脂质体的制备 .....	82

(一) 薄膜法 .....	82
(二) 逆相蒸发法 .....	83
(三) 注入法 .....	84
(四) 冷冻干燥法 .....	86
(五) 复乳法 .....	87
(六) 前体脂质体法 .....	87
三、纳米脂质体的质量评价 .....	88
(一) 形态、粒径及其分布 .....	88
(二) 包封率和载药量 .....	89
(三) 稳定性 .....	91
四、纳米脂质体的应用 .....	93
(一) 抗肿瘤药物的载体 .....	93
(二) 经皮吸收载体 .....	93
(三) 抗炎药物的载体 .....	94
(四) 包封天然药物有效成分 .....	94
(五) 其他方面 .....	95
五、纳米脂质体存在的问题 .....	96
(一) 稳定性 .....	96
(二) 靶向性 .....	98
第六节 固体脂质纳米粒 .....	98
一、概 述 .....	98
(一) 固体脂质纳米粒的概念 .....	99
(二) 固体脂质纳米粒的特点 .....	99
二、固体脂质纳米粒的制备 .....	101
(一) 薄膜-超声分散法 .....	101
(二) 高压乳匀法 .....	102
(三) 微乳法 .....	102
(四) 乳化-溶剂挥发法 .....	103
三、固体脂质纳米粒制备的后处理 .....	103



四、固体脂质纳米粒的降解与释药 .....	104
(一) 固体脂质纳米粒的降解 .....	104
(二) 固体脂质纳米粒的释药 .....	104
五、固体脂质纳米粒的质量评价 .....	105
(一) Zeta 电位、粒径及其分布 .....	105
(二) 结晶度和脂质多晶型分析 .....	106
(三) 胶体结构及动力学行为 .....	106
(四) 贮存稳定性 .....	106
(五) 毒性与体内试验 .....	107
六、固体脂质纳米粒的应用 .....	107
(一) 注射给药的载体 .....	107
(二) 口服给药的载体 .....	108
(三) 眼部给药的载体 .....	108
(四) 肺部给药的载体 .....	108
(五) 经皮给药的载体 .....	109
(六) 直肠给药的载体 .....	109
(七) 基因转染的载体 .....	110
(八) 防晒品的载体 .....	110
七、固体脂质纳米粒存在的问题 .....	110
(一) 载药量 .....	110
(二) 突释现象 .....	111
(三) 物理稳定性 .....	111
(四) 凝胶化现象 .....	112
(五) 过冷态 .....	112
第七节 聚合物胶束 .....	113
一、概 述 .....	113
(一) 聚合物胶束的概念 .....	114
(二) 聚合物胶束的特点 .....	114
(三) 聚合物胶束的类型 .....	115

(四) 两性嵌段共聚物胶束的结构 .....	118
二、聚合物胶束的制备 .....	119
(一) 直接水溶解法 .....	119
(二) 透析法 .....	119
三、载药聚合物胶束制备 .....	119
(一) 物理包埋法 .....	119
(二) 化学结合法 .....	120
(三) 静电作用法 .....	121
四、聚合物胶束的质量评价 .....	122
(一) 形态、粒径及其分布 .....	122
(二) 包封率与载药量 .....	122
(三) 稳定性 .....	123
五、聚合物胶束的应用 .....	123
(一) 聚合物胶束作为药物载体的应用 .....	123
(二) 多功能聚合物胶束 .....	126
第八节 树状聚合物 .....	129
一、概 述 .....	129
(一) 树状聚合物的基本概念 .....	130
(二) 树状聚合物的结构特点 .....	131
(三) 树状聚合物的合成方式 .....	131
二、树状聚合物的性质 .....	133
三、树状聚合物与药物的结合方式简介 .....	133
四、树状聚合物的应用 .....	133
(一) 提高口服制剂的生物利用度 .....	134
(二) 提高载药量 .....	134
(三) 增溶作用 .....	135
(四) 靶向释药 .....	135
(五) 降低药物毒性 .....	136
第九节 磁性纳米载药系统 .....	136

一、概  述 .....	136
(一) 磁性纳米载药系统的概念 .....	137
(二) 磁性纳米载药系统的特点 .....	138
二、磁性纳米载体的制备 .....	140
(一) 乳化固化法 .....	141
(二) 冷冻凝聚法 .....	142
(三) 包埋法 .....	143
(四) 聚合法 .....	143
三、磁性纳米载体的应用 .....	145
(一) 磁性纳米载药系统在肿瘤治疗中的应用 .....	145
(二) 磁性纳米颗粒用于基因药物载体 .....	146
(三) 磁种植体和机能磁传递体 .....	147
(四) 磁性纳米载药系统应用中的亟待解决的问题 .....	148
第十节 智能化纳米载药系统 .....	149
一、pH 敏感纳米载药系统 .....	151
(一) 概  述 .....	151
(二) pH 敏感纳米载药系统的释药机制 .....	151
(三) pH 敏感纳米载药系统的应用 .....	153
二、温度敏感纳米载药系统 .....	155
(一) 概  述 .....	155
(二) 温度敏感纳米载药系统的释药机制 .....	156
(三) 温度敏感纳米载药系统的应用 .....	159
三、免疫纳米载药系统 .....	162
(一) 概  述 .....	162
(二) 免疫纳米载药系统的释药机制 .....	163
(三) 免疫纳米载药系统的应用 .....	164
四、光敏感纳米载药系统 .....	167
第十一节 纳米载药系统的表面修饰 .....	168
一、用 PEG、PEO、Poloxamer 等材料修饰 .....	170

(一) PEG 修饰 .....	170
(二) PEO 修饰 .....	172
(三) Poloxamer 修饰 .....	172
二、用壳聚糖、环糊精等多糖修饰 .....	173
(一) 壳聚糖修饰 .....	174
(二) 环糊精修饰 .....	176
(三) 肝素修饰 .....	176
三、以聚山梨酯-80(Tween-80)等表面活性剂修饰 .....	177
<b>第四章 中药纳米化技术</b> .....	192
<b>第一节 概述</b> .....	193
一、纳米中药的概念 .....	194
二、纳米中药的特点和优势 .....	194
(一) 纳米中药的特点 .....	194
(二) 纳米中药的优势 .....	194
三、纳米中药的类型 .....	199
(一) 按剂型分类 .....	199
(二) 按用途分类 .....	202
<b>第二节 纳米中药的制备方法</b> .....	204
一、超微粉碎技术 .....	204
二、固体分散技术 .....	205
三、乳化聚合法 .....	206
四、高压乳匀法 .....	207
五、高能球磨法 .....	208
六、相分离法 .....	209
七、溶剂挥发法 .....	210
<b>第三节 纳米中药存在的问题</b> .....	211
一、中药及复方的基础性研究不足 .....	211
二、纳米中药的制备困难 .....	212

三、纳米中药稳定性问题 .....	212
四、纳米中药的毒副作用 .....	212
第四节 纳米中药的发展前景 .....	213
<b>第五章 基因药物靶向纳米转导系统 .....</b>	<b>216</b>
第一节 概 述 .....	216
一、纳米基因载体的概念 .....	217
二、纳米基因载体的特点 .....	218
三、纳米基因载体的类型 .....	220
第二节 常见纳米基因载体的制备 .....	229
一、壳聚糖纳米粒的制备 .....	229
二、阳离子聚合物纳米基因载体的制备 .....	229
三、磁性纳米粒的制备方法 .....	230
第三节 纳米基因载体的体内过程 .....	231
一、纳米基因载体进入细胞的机制 .....	232
二、纳米基因载体的转染机制和基因转染率 .....	233
三、纳米基因载体的细胞毒性 .....	237
四、纳米基因载体的体内分布 .....	239
第四节 反义寡核苷酸纳米载体转导系统 .....	240
一、反义寡核苷酸的概念和分类 .....	240
二、反义寡核苷酸的有效性与纳米载体转导系统 .....	240
三、反义寡核苷酸纳米载体转导系统的主要类型 .....	241
四、反义寡核苷酸与纳米颗粒的连接方式 .....	242
第五节 纳米基因载体的表面修饰 .....	244
一、纳米基因载体表面修饰的作用 .....	244
二、纳米基因载体表面修饰的方法 .....	246
(一) 化学结合法 .....	246
(二) 物理吸附法 .....	247
第六节 纳米基因载体的发展前景 .....	247

## 一、纳米技术的基本概念<sup>[1]</sup>

国际上公认 0.1 nm~100 nm 为纳米尺度空间,100 nm~1 000 nm 为亚微米体系,小于 1 个纳米为原子团簇。将物质加工成纳米尺度大小,并用纳米粉体制成纳米材料或具有纳米尺度晶粒材料的技术,统称为“由上到下”或“由大到小”的加工技术。

纳米技术(Nanotechnology)是在纳米( $1 \times 10^{-9}$  m)尺寸空间内对物质或者材料进行加工、制造的技术,其最终目标是按人类的意志直接用单个的原子、分子制造出具有特定功能的产品,标志着人类改造自然的能力已延伸到原子、分子水平。

## 二、纳米技术的发展概况

纳米技术最早出现在 1959 年,由著名的物理学家、诺贝尔奖获得者理查得·费因曼在美国物理学年会上提出:“人们可以在设定的空间内利用特定的技术逐个原子地制造物质”。

1981 年,美国成功研制出世界上第一台新型的表面分析仪器,即扫描隧道显微镜(Scanning Tunneling Microscope, STM),这是人类首次能够直接观察研究物质微观结构的显微镜。STM

将原子线度的极细探针和被研究物质的表面作为两个电极,当样品与针尖的距离非常接近( $<1\text{ nm}$ )时,在外加电场的作用下,电子会穿过两个电极间的势垒流向另一电极形成隧道电流(即量子理论中的隧道效应);隧道电流对针尖与样品表面之间距离非常敏感,距离减少 $0.1\text{ nm}$ ,隧道电流将增加一个数量级,控制和记录隧道电流的变化,信号经计算机进行处理,就可以得到样品表面高分辨率的三维图像,即可分辨出单个原子。

1990年,IBM公司利用STM把Xe原子在Ni底片上排列成“IBM”字符,标志着纳米技术的开始。从此,纳米科学席卷全球,并带动其他学科的发展。

1993年,中国科学院北京真空物理实验室排列出“中国”二字,标志着我国开始在纳米技术领域占有一席之地。

1998至2000年美国的专利中涉及纳米技术的件数按指数方式增加,与生物医学相关的专利占80%以上。由于纳米材料在性质上的独特性和优越性,使其在药学领域应用的可能和前景越广阔。

### 三、纳米技术在药剂学领域的应用

在药剂学领域一般将纳米粒的尺寸界定在 $1\text{ nm}\sim 1\,000\text{ nm}$ ,该范围显然包括了大小在 $100\text{ nm}$ 以上的亚微米粒子。药剂学中的纳米粒可以分成两类:纳米载体和纳米药物。纳米载体系指药物溶解或分散于其中的各种纳米粒,如纳米脂质体、聚合物纳米囊、纳米球、聚合物胶束等。纳米药物则是指直接将原料药物加工成纳米粒,其实质是微粉化技术、超细粉技术的发展。就目前的现状而论,无论是纳米载体还是纳米药物都未脱离“从大到小”的技术范畴。

#### (一) 纳米粒制备技术<sup>[2]</sup>

纳米粒制备的关键是控制粒子的大小和获得较窄且均匀的粒

度分布、减少或消除粒子团聚现象,保证用药的安全、有效。毫无疑问,生产条件、成本、产量等也是综合考虑的因素。目前发展的纳米粒制备技术可以分为3类,即机械粉碎法、物理分散法和化学合成法。机械粉碎法的发展除部分传统的机械粉碎设备进行了改进,如振动磨、气流粉碎机、超声喷雾器等外,还开发了一些先进的机械粉碎技术,如超临界流体技术、超临界流体-液膜超声技术、高压均质法-气穴爆破技术等。利用改进的机械粉碎技术我国已能大规模生产钛白粉、碳酸钙、滑石粉等纳米粉。据称采用超声喷雾包裹法可将中药提取物的粒径减小至20~50 nm,采用高能振动磨辅以湿法粉碎可将中药材粉碎到几百纳米。

不同的制备技术和工艺适合于不同种类纳米粒的制备。例如熔融分散法主要用于固体脂质纳米粒(SLN)的制备;溶剂蒸发法、乳化/溶剂扩散法等物理方法可用于纳米混悬液或假胶乳(pseudo-latex)的制备;聚乳酸、聚丙交酯-乙交酯、聚氨基酸、壳聚糖等为疏水链段,利用聚乙二醇、聚氧乙烯-聚氧丙烯等为亲水链段,用于合成具有表面活性的嵌段共聚物或接枝共聚物,使共聚物在水中溶解并形成纳米胶束;将含有壳聚糖-PEG嵌段共聚物的水溶液与聚阴离子化合物-三聚磷酸钠的水溶液混合,用于相反电荷结合凝聚成纳米粒等。

## (二) 纳米粒的表面修饰<sup>[3]</sup>

表面修饰赋予纳米粒表面以亲水性,以减少肝脏巨噬细胞吞噬、延长体内循环时间、增加对细胞膜的粘附能力等。根据所用材料不同,表面修饰有以下几种类型:

### 1. 以 PEG、PEO、Poloxamer 为表面修饰材料

PEG 是应用最广泛的表面修饰材料。实现修饰的方法大多是预先将 PEG 与聚乳酸或磷脂酰胆碱等化学结合,然后再制备纳米粒。也有的采用疏水键吸附或电性结合的方法。PEG 的分子量、包衣厚度或包衣密度对长循环效果有明显影响。以 PEG5000



修饰的 PLA 纳米粒,其衣层厚度约为 4.3 nm,以 PEG20000 修饰的 PLA 纳米粒,其衣层为 7.8 nm,前者可以更有效地避免肝脏巨噬细胞的吞噬。两者的效果均优于 Poloxamer188 修饰的纳米粒。

### 2. 以壳聚糖、环糊精等多糖为表面修饰材料

除了借助其亲水性质来延长纳米粒体内循环时间和减少巨噬细胞捕获外,这类物质还可以增加药物包封率和载药量。阴离子多糖类聚合物肝素也可作为亲水性部分与聚甲基丙烯酸甲酯形成两性共聚物纳米粒,肝素的抗凝作用可以阻止血液成分对纳米粒的粘附以及对抗血浆蛋白质对药物的竞争而延长循环时间。

### 3. 以聚山梨酯等表面活性剂为表面修饰材料

大量治疗性药物难以透过血脑屏障(BBB),纳米粒本身可因脑内皮细胞的吞作用而透过 BBB。将纳米粒用聚山梨酯-80 等表面活性剂进行修饰可以进一步增加药物对 BBB 的渗透,显著提高脑内药物浓度,减少全身血液循环中的药量。

## (三) 纳米粒的应用

### 1. 改善难溶性药物的口服吸收

在表面活性剂和水等附加剂存在下直接将药物粉碎制成的纳米混悬剂(nanosuspension),适合于口服、注射等途径给药,并且可以提高药物的吸收和靶向性。通过对附加剂的选择可以得到表面性质不同的微粒,特别适合于大剂量难溶性药物的口服和注射给药。纳米粒可以提高药物溶出度和溶解度,还可以增加粘附性、形成亚稳晶型或无定形以及消除粒子大小差异产生的过饱和现象等。例如有效治疗 HIV 病人卡氏肺囊虫感染或利什曼病的新药“bupravaquone”和“atovaquone”,其微粉化制剂口服吸收差,生物利用度低( $F=10\% \sim 15\%$ ),剂量大(750 mg, t. i. d),将两药制备成纳米微粒混悬剂后生物利用度提高到 40%,效果提高 2.5 倍,剂量可大大减少。