

文章编号：(2004) 04-0091-09

聚合物纳米颗粒的制备及其应用 ()

利用合成聚合物或天然大分子制备纳米颗粒

徐晖¹, 姬雅菊¹, 王绍宁¹, 李鸿滨², 郑俊民¹

(1. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 沈阳药大集琦药业有限责任公司, 辽宁 沈阳 110016)

摘要：目的 综述合成聚合物或天然大分子纳米颗粒的研究进展。**方法** 参考近期的文献, 介绍合成聚合物, 或蛋白、多糖类大分子纳米颗粒的形成原理和制备方法。**结果和结论** 乳化-溶剂挥发、乳化-溶剂扩散、凝聚法等方法可用来制备聚合物纳米颗粒。纳米颗粒可作为药物传递的胶体载体。

关键词：药剂学；综述；纳米颗粒；合成聚合物；天然大分子

中图分类号：R94

文献标识码：A

通过单体的聚合反应是获得聚合物纳米颗粒的重要方法, 这类方法往往涉及到乳液/微乳液、以及胶团、囊泡等单体的自组装结构聚集体, 这种聚集体可作为控制纳米粒子形成的结构化中间体。通过聚合反应制备纳米颗粒的方法已在前文综述^[1]。通过单体聚合反应制备纳米颗粒的方法, 其主要缺陷在于未反应的单体、表面活性剂以及引发剂的残留部分等难以通过后处理过程除尽(在不降低载药量和不影响纳米颗粒理化状态的前提下)。上述残留物的毒性往往使纳米颗粒体系不适于在药物制剂, 尤其是注射剂中应用。因此, 利用市售的合成聚合物或天然大分子制备纳米颗粒的方法得到广泛关注。

1 利用合成聚合物制备纳米颗粒

目前, 医药领域中应用的纳米颗粒大多通过使溶解的合成聚合物或天然大分子聚集和固化而形成, 常规的制备工艺, 如乳化法、凝聚法等在许多文献或专著中均有详细论述^[2-4]。随着技术的进步, 出现一些新的纳米颗粒制备方法, 如超临界流体技术、两亲性聚合物的胶束化或囊泡化、以及冻-溶法制备聚乙烯醇纳米颗粒等方法^[2, 3, 5-10]。

1.1 乳化法

这种方法一般是先将含聚合物的极性较小的溶剂(油相)与极性较大的溶剂(水相)在一定条件下乳化形成乳液, 再除去溶剂得到纳米颗粒。根据除溶剂的方法, 又可以分为乳化-溶剂蒸发法和乳化-溶剂扩散法。

1.1.1 乳化-溶剂蒸发法

这一方法的油相为聚合物的良溶剂且与水相不混溶, 除溶剂可采用减压蒸发或自然蒸发。水相中通常需加入大量表面活性剂(如明胶、聚乙烯醇、泊洛沙姆等)以使纳米颗粒稳定。对于生物学领域的应用而言, 虽然表面活性剂可以除去, 但这必然会影响体系的稳定性。可生物降解的聚酯(如聚乳酸、丙交酯乙交酯共聚物等)纳米颗粒通常采用这一方法。如聚乳酸、聚-β-羟基丁酸纳米球等。

与此相似, W/O/W型复乳可用于水溶性药物(如胰岛素、L-门冬酰胺酶)纳米粒的制备^[11, 12]。

1.1.2 乳化-溶剂扩散(萃取)法

与乳化-溶剂蒸发法相比, 乳化-溶剂扩散法用丙酮等与水相混溶的溶剂代替了水不混溶的溶剂,

收稿日期：2004-06-23

作者简介：徐晖(1972-), 男(汉族), 辽宁法库人, 副教授, 博士, 主要从事缓释制剂和药用功能聚合物的研究, Tel: (024)23843711-3661, E-mail: xuhuil@mail@21cn.com。

用蛋白质或酪蛋白等保护胶体代替表面活性剂。此外,在水相中加入电解质使丙酮盐析,防止丙酮与水混溶。水包油型乳液形成后,加水稀释,丙酮扩散进入到水相,聚合物析出形成纳米颗粒。这种方法无需升温,适用于热敏感的物质,可用于制备聚乳酸、聚甲基丙烯酸甲酯、乙基纤维素等多种聚合物纳米颗粒。Potineni 等将聚 β -氨基酯溶解于乙醇,在磁力搅拌下将溶液细流状态注入去离子水中(含 Pluronic F108)以形成纳米粒^[13]。研究表明,有机相、水相的体积、注入速度、搅拌速度、表面活性剂的选择都对粒径和粒径分布有影响。

1.2 聚(去溶剂化)法

1.2.1 纳米球

先将聚合物溶解于适当的有机溶剂中,然后加入聚合物的不良溶剂,随着聚合物的溶解度降低,分离出高浓度聚合物相并包裹在颗粒核心的周围,溶剂可在减压条件下除去。凝聚法制备纳米颗粒的过程不涉及乳化步骤。Ruiz 等认为非水体系中凝聚物的形成可能包括 4 个步骤:(1)在少量的不良溶剂情况下形成假胶乳;(2)开始出现相分离,聚集的液滴不稳定,不断合并和破裂;(3)随着不良溶剂量量的增加,形成由聚集物液滴构成的稳定分散体系;(4)进一步增加不良溶剂量,聚集物液滴凝聚^[14]。

Brigger 等采用此法制备了含它莫西芬的聚乙二醇包衣的聚十六烷基腈基丙烯酸酯纳米球^[15]。在这一制备方法中,对聚合物/溶剂/非溶剂体系的选择非常关键。它要求聚合物的溶剂和非溶剂可互相混溶。同时溶剂系统的组成对纳米粒的收率也有明显影响,加入少量表面活性剂可以提高体系的稳定性。

1.2.2 纳米囊

与纳米球制备过程的不同之处在于,纳米囊的形成需加入油相作为第四组分,油相应当与聚合物的溶剂互溶、但与聚合物的溶剂/非溶剂的混合溶剂不互溶、并且为聚合物的非溶剂。首先,将聚合物及其溶剂溶解在油中,然后通过加入聚合物的非溶剂使聚合物凝聚并沉积在细小的油滴和水相的界面,形成直径约 200~500 nm 的纳米囊。然而,到目前为止,纳米囊形成的机理并未被完全了解,如为什么在混合步骤中未同时形成纳米球和油性核?一般认为,当聚合物和组成内核的有机溶剂倒入非溶剂中后,随着溶剂向非溶剂中扩散,通过自乳化形成内核液滴。由于聚合物在内核和非溶剂中均不溶解,因此在二者的界面处去溶剂化。界面处沉积的聚合物及随后溶剂的转移,使油性内核材料构成的乳液稳定化。基于上述原因,有机溶剂中的聚合物与油性内核的比例必须进行调整。

这种方法已成功应用于聚乳酸、聚乳酸-羟基乙酸共聚物、聚- ϵ -己内酯、乙基纤维素,聚烷基-2-氰基丙烯酸酯和聚苯乙烯的纳米球或纳米囊的制备。

近期还有研究报道将凝聚法制备的纳米粒应用于基因传递。Rhaese 等以人血浆白蛋白(HAS)-聚乙烯亚胺(PEI)纳米粒作为 DNA 载体,纳米粒的形成与 HAS、PEI、DNA 三种物质的组成密切相关,纳米粒形成后需用适当的交联剂固化^[16]。

1.3 超临界流体技术

超临界流体技术制备微球及纳米粒的方法早有报道,其优点是无环境污染、纳米粒内无残留有机溶剂、杂质少,因而逐渐得到重视。这种方法包括超临界溶液快速膨胀法和超临界反溶剂法^[4,5],早有报道用于微粒和纳米颗粒的制备。

1.3.1 超临界流体快速膨胀法(rapid expansion from supercritical solution with a nonsolvent, RESS-N)

超临界流体快速膨胀法是将聚合物溶于一种超临界流体中,溶液经喷嘴快速喷出,聚合物因超临界流体溶解能力的急剧降低而沉降,沉降的聚合物中不会有溶剂残留。这种技术可用于制备聚乳酸(PLA)纳米粒,并在 20 世纪 80 年代末至 90 年代初一度受到关注^[5]。对于相对分子质量较低的

聚合物 ($M_r < 10\ 000$), 药物可均匀分散于纳米颗粒的骨架中, 但对于相对分子质量较大的聚合物, 由于在超临界流体中的溶解度小甚至不溶, 而限制了这项技术的应用。

1.3.2 超临界反溶剂法

超临界反溶剂法是将聚合物溶解在适宜的溶剂, 溶液经导管快速引入一种超临界流体中, 此超临界流体可以完全提取溶解聚合物的溶剂从而使聚合物沉积, 形成极细微粒。该技术也称作气体反溶剂 (Gas Anti-Solvent) 技术, 已成功应用于纳米颗粒的制备^[6]。

1.4 聚合物的胶束化法和囊泡化法

与表面活性剂相似, 两亲性聚合物在一定条件下也能够自组装形成胶束或囊泡 (小单室囊泡), 从而获得直径数十纳米的颗粒, 这提供了一种获得功能纳米颗粒的新途径。

1.4.1 胶束化法

聚合物胶束具有临界胶束浓度 (CMC) 低, 在水溶液中可自发形成而不需有机溶剂和表面活性剂的存在, 生理溶液中的稳定性好, 可口服、局部或注射等多种途径给药, 易于表面修饰获得长循环和靶向药物传递等特点。从目前的研究进展看, 聚合物胶束的材料多选择生物相容性和/或可生物降解聚合物, 易于从机体内排除。聚合物胶束作为新颖的纳米颗粒载体系统引起科研人员的极大兴趣。

1.4.1.1 嵌段共聚物的胶束化法

两亲性嵌段共聚物的亲水、亲油嵌段的溶解性存在极大差异, 在水性环境中能组装形成亚观尺寸的聚合物胶束, 其疏水嵌段从水性的外部环境中凝聚形成内核并被亲水性链段构成的栅栏所包围。这种胶束具有相对窄的粒径分布, 及独特的核-壳结构。此外, 有些水溶性嵌段共聚物在水溶液中通过非共价键相互作用 (如静电相互作用、氢键等) 会聚集形成胶束结构的纳米颗粒^[7]。

水溶液中的胶束化为自发过程, 只要聚合物浓度高于 CMC 即可形成胶束, 因此, 最简单的制备载药聚合物胶束的方法是将固体药物溶解、或将少量药物溶液 (需使用与水相溶的溶剂) 注入胶束的水溶液中。为了获得更高的载药量, 通常可以将药物和聚合物溶解在适当的有机溶剂中, 然后缓慢加水 (相反转) 使形成胶束, 残留有机溶剂可透析或挥发除去; 也可将药物和聚合物溶解后, 挥发溶剂形成干燥的混合物薄膜, 然后将其重分散在水性介质中。简单的透析法最为常用, 如 Inoue 等将阿霉素和甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸共聚物溶解在四氢呋喃, 置于透析袋中, 于 1 000 mL 水中透析 24 h。随着四氢呋喃扩散出透析袋和水扩散进入透析袋内, 阿霉素被物理包埋在胶束的疏水内核^[8]。

1.4.1.2 非共价键的胶束化法

通过氢键或离子作用, 异种大分子可在溶液中形成链段间配对的大分子络合物。对于存在特殊相互作用的聚合物 A 和聚合物 B, 如 B 溶液的溶剂对 A 是沉淀剂, 则当 A 溶液滴加到 B 溶液中时, 分子链将塌缩、聚集。然而, 由于 B 分子链的稳定作用, A 并不沉淀出来而形成稳定分散的胶束状纳米粒子, 其中 A 为核, B 为壳。如将 B 溶液加入到 A 溶液中也得到胶束粒子。在 A、B 的共同溶剂中将他们通过氢键作用形成“接枝络合物”, 然后再使之与一种选择性溶剂混合, 同样可以形成 A-B 胶束^[9]。

与嵌段共聚物形成的胶束相比, A、B 间只有特殊的相互作用, 而无化学键连接, 因此, 其核-壳可进一步分离得到新型的分子自组装形态, 如空心聚合物纳米球。这一方法可以直接采用无规共聚物或改性的聚合物进行分子组装, 从而避开了复杂的制备嵌段共聚物或接枝共聚物的过程。这种胶束化方法在多种聚合物体系和有机/水介质中实现, 但遗憾的是, 由于胶束化过程涉及有机溶剂, 而且目前所采用的材料一般为非生物降解的, 因此尚无在药物传递中应用的报道。

1.4.2 囊泡化法

理论上, 用聚合物表面活性剂可以制备小单室囊泡 (例如, 由亲水单体丙烯酰胺或正-乙酰胺基

丙烯酰胺和疏水单体双烷基丙烯酰胺的共聚物),每个囊泡包括 100~200 个聚合物分子^[2]。与非聚合物囊泡相比,包埋在聚合物囊泡内的活性成分的释放速度更缓慢。一些天然大分子(如壳聚糖)的衍生物也可形成聚合物囊泡,并作为药物传递载体^[17]。

2 利用天然高分子及其衍生物制备纳米颗粒

与合成聚合物相似,天然高分子及其衍生物纳米颗粒的材料选择将依赖于其生物可接受性和体内降解能力,以及所溶解、包囊、或吸附的活性物质的理化性质和靶位点。

这类纳米颗粒的制备过程通常是将含有药物的天然高分子(如蛋白质和多糖类)溶液加入油相中,通过机械搅拌或超声分散形成 W/O 型乳液,在适当条件下通过化学交联、热变性或盐析脱水使高分子凝聚形成纳米颗粒。如果水相中含有磁性粒子,则可以获得磁性纳米颗粒,如白蛋白、明胶或多糖等大分子的磁性纳米颗粒,通过外部磁场可以使纳米粒定位于靶部位^[18]。有些疏水改性的天然高分子衍生物也可通过胶束化或囊泡化的方法制备纳米颗粒。

2.1 常用的天然高分子

常用于纳米颗粒制备的天然高分子及其衍生物可分为蛋白类(白蛋白、明胶和植物蛋白)和多糖类(纤维素和淀粉及其衍生物、海藻酸盐、壳多糖和脱乙酰壳多糖等),如按来源则可分为动物来源和植物来源的高分子^[3]。以下简要介绍一些重要天然高分子材料的基本性质。

纤维素的化学结构和分子构象使其微溶于水 and 常用的药用有机溶剂,而对于纳米颗粒的制备,在常用溶剂中有较高溶解度是必需的。纤维素分子中存在大量羟基,可发生加成、取代、氧化等反应,从而得到其可溶性衍生物,其中,纤维素醚或酯在药学领域中的应用极广泛。

藻酸是褐藻的主要多糖成分,它以不溶性钙、镁、钠和钾盐的形式存在于海藻细胞壁中。藻酸是由 *D*-甘露糖醛酸和 *L*-古洛糖醛酸以不同方式连接形成的聚合物,与多价阳离子(通常为钙或镁)反应形成交联结构。

壳多糖是(聚乙酰葡糖胺)是非脊椎(甲壳)动物骨骼中最丰富的成分,是天然多糖中唯一的碱性多糖,严格来讲它们并非来源于植物,但其结构可被认为是“类植物”材料。脱乙酰壳多糖是壳多糖的脱乙酰衍生物,这种阳离子型多糖不溶于普通的有机溶剂,在碱性中稳定,有很强的亲水性,可在水中溶胀形成柔软的、类似活组织的橡胶态,具有良好的生物相容性和生物黏附性,以及抗菌消炎,免疫调节,抗肿瘤等药理作用。

蛋白类高分子均易于代谢,并能以相对非专一的形式包埋药物,因此,可用于生物降解纳米颗粒的制备,颗粒的性质可通过交联的方法加以调节。此外,蛋白分子中的大量功能团(氨基和羧基等)有利于将药物分子专属性地连接到纳米颗粒表面,并且适于制备缀合物。近年来,由于动物来源的大分子可能携带病毒,目前已很少考虑将其作为纳米颗粒药物载体的材料,因此植物来源的高分子材料就显示出更大的优势,例如能够包埋多种活性物质、不会被病毒或朊病毒(prion)污染、药理惰性和无毒等。而且植物来源的多糖和蛋白质可望成为合成聚合物的优良替代品。

白蛋白和明胶是人们非常熟悉的动物来源蛋白类高分子,相对而言,人们对植物蛋白一般了解不多。植物蛋白包括植物白蛋白、球蛋白、醇溶谷蛋白和谷蛋白 4 种,与动物蛋白相比,植物蛋白更易于处理、也更价廉。目前,文献报道只有豆球蛋白(legumin)、豌豆球蛋白(vicilin)、麦胶蛋白(gliadin)被用于制备纳米颗粒。豆球蛋白和豌豆球蛋白均来源于豌豆,豆球蛋白属 11s 球蛋白类,分子质量(359 ± 25) ku,等电点约 4.8,富含酸性氨基酸和精氨酸,豌豆球蛋白属 7s 球蛋白类,分子质量约为 160ku,等电点接近 4.5,富含荷电氨基酸(主要是天冬氨酸、谷氨酸和赖氨酸)和亮氨酸。而麦胶蛋白则属麦醇溶蛋白,所谓“麦醇溶蛋白”是指用 70%乙醇从小麦面筋中提取的一组蛋白,除非在极端 pH 条件下,麦醇溶蛋白在水中溶解度极低。

无论是动物蛋白还是植物蛋白纳米颗粒, 其制备方法基本一致, 植物蛋白纳米颗粒的制备通常只使用环境易接受的溶剂, 如乙醇和水。

2.2 纳米颗粒的制备方法

2.2.1 蛋白质的热变性

一种简化的方法是直接将蛋白质(明胶或白蛋白)水溶液倾入热的非溶剂中。例如, 白蛋白纳米颗粒可通过以下方法制备: 将冷的白蛋白水溶液的 W/O 乳液用加热至 100 以上的油稀释, 使分散相液滴内的水份蒸发、蛋白质变性。如果在其内部引入磁性粒子, 形成磁性纳米粒子, 粒子大小为 400~800 nm。这一方法只适用于热不敏感的药物。

2.2.2 乳化-溶剂蒸发和乳化-溶剂扩散法

乳化-蒸发方法可用来制备醋酸纤维素酞酸酯纳米颗粒^[3]。在搅拌条件下, 将纤维素衍生物的氯代烃溶液倾入含表面活性剂的水相, 形成 O/W 型乳液, 超声或高压匀化处理形成粒径 200 nm 左右的小液滴, 然后减压条件下除去溶剂。

由于氯代烃等有机溶剂吸入或摄取后会产生严重毒性, 这类溶剂(如氯仿)并不理想。而利用盐析作用的方法则可避免使用这类溶剂, 即乳化-溶剂扩散法^[19]。将纤维素衍生物(醋酸纤维素、邻苯二甲酸酯、乙基纤维素)溶解于丙酮, 在搅拌下, 将饱和电解质溶液加到有机溶剂中(电解质可防止丙酮与水混合, 以利于形成 O/W 型乳液), 聚乙烯醇作为增稠剂可提高体系的稳定性。然后, 向体系中加入水使丙酮扩散进入水中, 聚合物沉积形成纳米颗粒。一些在药物制剂中广泛应用的胶乳, 如片剂的薄膜包衣所使用乙基纤维素和醋酸纤维素酞酸酯水分散体, 即可通过类似的方法获得。这一技术的难点在于选择合适的聚合物的溶剂/非溶剂体系。首先, 两种溶剂必须具有低黏度以及任意比例时具有高度混合能力。此外, 所得的颗粒必须具备能显著提高载药率的性能。通常, 用水和有机溶剂的混合溶液溶解纤维素衍生物要比单独使用有机溶剂更有效。

2.2.3 凝聚(去溶剂化)法

这种方法是通过电荷或 pH 的变化、或者加入去溶剂化剂引起共凝聚效应使大分子去溶剂化, 发生凝聚或沉淀。例如制备明胶纳米颗粒时, 可根据所用药物性质的不同在适宜的温度和 pH 条件下, 选择醇或无机盐作为去溶剂化剂。如果去溶剂化剂过量, 还可以加入溶剂使体系重新达到适宜的组成。去溶剂化剂的加入会导致大分子“线团”收缩直至出现相分离。如“线团”变小则体系浊度降低, 而出现相分离时浊度显著增加, 因此可以通过测定浊度监测去溶剂化过程。为阻止纳米粒子聚集, 需用戊二醛等交联剂使纳米粒硬化。凝聚法可以得到几百纳米的颗粒, 颗粒大小可以通过有机溶剂/水混合物组成调节, 由于其粒径较小, 可用于非消化道给药系统。如果采用高浓度的无机盐作为去溶剂化剂, 在纳米颗粒形成后可水洗脱盐, 然后改变温度、调整 pH、或用醛处理使颗粒硬化。

对于水溶性较差的麦醇溶蛋白可用去溶剂化方法制备纳米颗粒^[20]。首先将麦醇溶蛋白溶解于有机溶剂, 然后倾入持续搅拌的生理盐水中(泊洛沙姆 188 为稳定剂), 减压除去有机溶剂, 麦醇溶蛋白纳米颗粒通过离心法纯化。体系中的中性盐(NaCl)和表面活性剂对纳米颗粒的形成至关重要。NaCl 可提高纳米颗粒的收率(接近 90%)。而非离子型表面活性剂可防止颗粒的不可逆凝结或形成大的聚集并粘连在容器壁上, 而且, 这类表面活性剂利于颗粒的迅速重新混悬。麦醇溶蛋白在水中的低溶解度和高疏水性使纳米颗粒较稳定, 不需加热变性或化学交联, 但戊二醛或其他化学或物理交联处理可以用来提高稳定性, 或调节药物的释放特征。豆球蛋白和豌豆球蛋白均具有一定的水溶性, 并且与 pH 和离子强度有关, 如高或低的 pH 值会增加其水溶性。因此, 可以通过简单的凝聚或控制去溶剂化的方法获得豌豆蛋白的纳米颗粒(调节溶液的 pH 接近等电点, 球蛋白界面电荷降

低,从而促进聚沉和相分离)。

去溶剂化技术不仅在蛋白类高分子纳米颗粒的制备中广泛应用,也用于制备乙基纤维素或甲基纤维素等的纳米颗粒。将纤维素衍生物溶解于吐温的乙醇溶液中,当在搅拌条件下将高分子的不良溶剂(水)加入上述乙醇溶液中,即出现沉淀,形成纳米粒。去溶剂化法的最大优点是直接以水为介质的混悬体系制备纳米颗粒,因此无须除去油相。此外,这种纳米粒子对亲水性分子的包埋非常有效。其缺点是在体系中引入去溶剂化剂和戊二醛这类具有潜在毒性的分子,因此仍需要纯化,另外,这种方法得到的纳米颗粒的大小与收率密切相关,较小的粒径往往对应于较低的蛋白质/纳米颗粒转化率。此外,甲醛处理还可能导致某些药物以共价键偶联在蛋白质分子上。

2.2.4 凝胶化法

利用藻酸与钙、镁等阳离子的凝胶化作用可以得到纳米粒子^[21, 22]。在磁力搅拌下,将适量的氯化钙溶液加到海藻酸钠溶液中,然后加入聚-L-赖氨酸溶液,即可形成纳米球。凝胶化后化学交联可增强凝胶的稳定性和延缓药物释放。纳米颗粒形成过程中将不同容积的氯化钙加到海藻酸钠水溶液中可控制凝胶的硬度。纳米颗粒的形成基于藻酸盐形成凝胶和聚胺存在的条件下形成稳定复合物的能力。藻酸盐的凝胶化与加入的氯化钙量有关,或者形成均匀分散的凝胶,或者导致凝集。纳米颗粒的大小与海藻酸钠的浓度和体系中其他组分加入的次序有关。在钙-藻酸盐初级凝胶形成后向介质中加入聚-L-赖氨酸或壳聚糖效果更好。对纳米颗粒的制备工艺进行优化后可以极大提高载药量。此外,这种颗粒体系具有优良的生物可接受性,其亲水性会减少被吞噬细胞捕获的机会,并提高药效。这种钙-藻酸盐-聚赖氨酸体系已用于多种药物的包埋。它也常被用于包裹活细胞,如胰岛、红细胞、或原生质体等,在多种疾病(如糖尿病或肝病)治疗中具有广阔前景。

Calvo 等报道了一种基于壳聚糖与三聚磷酸钠的离子致凝胶化作用(ionotropic gelation)制备纳米颗粒的方法^[23]。如果壳聚糖溶液与三聚磷酸钠溶液的浓度和组成适当,在搅拌下将二者混合,由于三聚磷酸钠的交联作用即可形成由壳聚糖凝胶纳米颗粒。壳聚糖纳米颗粒可经用来包裹胰岛素、寡聚核苷酸、DNA 等蛋白质多肽类药物^[24, 25]。

2.2.5 络合凝聚法(complex coacervation)

Tiyaboonchai 等以硫酸锌为稳定剂,利用相反电荷的聚合物(聚乙烯基亚胺和右旋糖苷硫酸酯)的络合作用制备了新型的亲水性纳米颗粒^[26]。这种简单技术的优势在于:制备条件温和,避免使用有机溶剂,使用生物相容聚合物;易于生产;可控制颗粒尺寸;以及有较高的药物包封率等。有些合成聚合物也可通过类似的方法获得纳米颗粒。

蛋白质或核酸可与壳聚糖络合凝聚形成纳米颗粒,尤其是壳聚糖(及其衍生物)-DNA 络合物纳米颗粒,在非病毒基因传递领域显示出广阔的应用前景^[27, 28]。影响壳聚糖-DNA 纳米颗粒形成的重要参数包括 DNA、壳聚糖和硫酸钠的浓度和分子质量,溶液温度,pH 值等。Mao 等的研究表明,壳聚糖-DNA 纳米颗粒能够部分避免核酸酶对质粒 DNA 的降解和明显提高基因转染率^[28]。

2.2.6 其他方法

2.2.6.1 乳化-聚合(交联)

乳化-聚合或乳化-交联法也被用于制备淀粉或右旋糖酐衍生物纳米颗粒。Stjärnkvist 等采用乳化-聚合(交联)反应的方法制备衍生化淀粉纳米颗粒^[29]。药物可以通过适当的间隔基键合到聚合物粒子上,或者在反应前将药物加到含有交联剂和其他组分的衍生物水溶液中,达到缓释作用。

2.2.6.2 胶束化法和囊泡化法

将亲水性的天然高分子进行疏水修饰可得到两亲性的衍生物,这类衍生物可在水性介质中自发形成纳米尺度的胶束或囊泡。Uchegbu 等在乙二醇壳聚糖分子上连接疏水性脂肪酸基团,在胆固醇

存在的条件下, 这种化学修饰的壳聚糖自组装形成单室囊泡^[17]。采用硫酸铵梯度法制备博来霉素载药囊泡, 药物-聚合物比可达 $0.5 \text{ IU}\cdot\text{mg}^{-1}$ 。这种聚合物囊泡具有生物相容性、血液相容性, 并且可以包封水溶性药物。由于壳聚糖分子自身的膜渗透促进作用, 这种囊泡可能用于胃肠道不稳定药物的口服或经鼻腔药物传递。其他碳水化合物类聚合物(如淀粉、右旋糖酐及某些寡糖)也可能以类似的方式获得载药囊泡。

相对而言, 对疏水改性壳聚糖胶束的研究要多一些。Miwa 等合成了 *N*-月桂基-羧甲基壳聚糖, 聚合物可组装形成 100 nm 以下的胶束, 脂溶性药物紫杉醇可增溶在胶束的疏水内核, 同时保持药物的活性^[30]。实验表明, 在低浓度下, 胶束化的紫杉醇比游离药物的活性更强。

2.2.6.3 乳滴聚结(emulsion-droplet coalescence)法

Tokumistu 等用一种新颖的乳滴聚结技术制备了壳聚糖-钆喷酸络合物纳米颗粒^[31]。将壳聚糖溶液加入药物的溶液中, 加入乳化剂, 经高速搅拌形成乳液 A; 将 NaOH 溶液加入乳化剂, 经高速搅拌形成乳液 B; 然后将 A 和 B 两种乳剂混合, 经搅拌、离心而发生乳滴聚结, 得到粒径为 400 nm 左右的纳米颗粒。随着壳聚糖脱乙酰度的降低, 粒径有增大的趋势, 而药物的性质对粒径影响很小。

3 结语

随着新材料、新方法、新技术的不断涌现, 基于合成聚合物和天然高分子材料(尤其是可生物降解的聚合物和植物蛋白)制备纳米颗粒将得到更加广泛的关注。另外, 出于靶向性的需要, 纳米颗粒的修饰已成为相关研究的热点, 在后面的文章中将对聚合物纳米颗粒的修饰及其在医药领域中的应用进行简要的综述。

参考文献:

- [1] XU Hui, ZHANG Jun-min, PAN Yan, *et al.* Preparation and application of polymer nanoparticles (I): Nanoparticles obtained through a polymerization reaction [J]. *Chi J Pharm* (中国药剂学杂志网络版), 2003, 1(3): 124-136.
- [2] Fendler JH. Membrane-Mimetic Approach to Advanced Materials (尖端材料的膜模拟) [M]. JIANG Long, YE Xi-lin, JI Su-xue, *et al.* [译]. 北京: 科学出版社, 1999. 54-68.
- [3] Naiwa HS. Handbook of Nanostructured Material and Nanotechnology: Vol 5 [M]. Australia: Academic Press, 2000. 577-604.
- [4] LU Bin. New techniques and new dosage forms of drugs (药物新技术与新剂型) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 210-217.
- [5] Mishima K, Matsuyama K, Tanabe D, *et al.* Microencapsulation of proteins by rapid expansion of supercritical solution with a non-solvent [J]. *AIChE J*, 2000, 46 (4): 857-865.
- [6] Couveur P, Kante B, Roland M, *et al.* Polycyanoacrylate nanocapsules as potential lysosomotropic carriers: preparation, morphology and sorptive properties [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1979, 31(5): 331-332.
- [7] Kataoka K, Harada A, Nagasaki Y. Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47 (11): 113-131.
- [8] Inoue T, Chen G, Nakamae K, *et al.* An AB block copolymer of oligo(methyl methacrylate) and poly(acrylic acid) for micellar delivery of hydrophobic drugs [J]. *J Controlled Release*, 1998, 51 (2-3): 221-229.
- [9] ZHU Hui, YUAN Xiao-feng, ZHAO Han-ying, *et al.* Non-covalent bond micellization: a new approach to macromolecular self-assembly [J]. *Chi J Appl Chem* (应用化学), 2001, 18 (5): 336-341.
- [10] Li JK, Wang N, Wu XS. Polyvinyl alcohol nanoparticles prepared by freezing-thawing process for protein/drug delivery [J]. *J Controlled Release*, 1998, 56 (1): 117-126.
- [11] Pan Y, Zhao H, Xu H, *et al.* Effect of experimental parameters on the encapsulation of insulin-loaded poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles prepared by a double emulsion method [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2002, 11 (1): 38-41.
- [12] Gaspar MM, Blanco D, Cruz MEM, *et al.* Formulation of *L*-asparaginase-loaded poly(lactic-co-glycolide) nanoparticles: influence of polymer properties on enzyme loading, activity and in vitro release [J]. *J Controlled Release*,

- 1998, 52 (1): 53-62.
- [13] Potinini A, Lynn DM, Langer R, *et al.* Poly(ethylene oxide)-modified poly (β -amino ester) nanoparticles as a pH-sensitive biodegradable system for paclitaxel delivery [J]. *J Controlled Release*, 2003, 86 (2-3): 223-234.
- [14] Ruiz JM, Tissier B, Benoit JP. Microencapsulation of peptide: a study of the phase separation of poly(*D, L*-lactic acid-co-glycolic acid) copolymers 50/50 by silicon oil [J]. *Int J Pharm*, 1989, 49 (1): 69-77.
- [15] Brigger I, Chaminade P, Marsaud V, *et al.* Tamoxifen encapsulation within polyethylene glycol-coated nanosphere. A new antiestrogen formulation [J]. *Int J Pharm*, 2001, 214 (1): 37-42.
- [16] Rhaese S, von Briesen H, Rüksamen-Waigmann H, *et al.* Human serum albumin-polyethylenimine nanoparticles for gene delivery [J]. *J Controlled Release*, 2003, 92 (1-2): 199-208.
- [17] Uchegbu IF, Schatzlein AG, Tetley L, *et al.* Polymeric chitosan-based vesicles for drug delivery [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1998, 50: 453-458.
- [18] ZHOU Yong-guo, YANG Yue-dong, GUO Xue-min, *et al.* Preparation and evaluation of magnetic targeting drug release chitosan microspheres Containing Aspirin [J]. *Chi J Appl Chem (应用化学)*, 2002, 19 (12): 1178-1182.
- [19] Alléman R, Gurny R, Doelker E. Preparation of aqueous polymeric nanodispersions by a reversile salting-out process: influence of process parameters on particle size [J]. *Int J Pharm*, 1992, 87 (1-3): 247-253.
- [20] Ezpeleta I, Irache JM, Stainmesse S, *et al.* Preparation of lectin-vicilin nanoparticle conjugates using the carbodimide coupling technique [J]. *Int J Pharm*, 1996, 142 (2): 227-233.
- [21] Rajaonarivony M, Vauthier C, Couarraze G, *et al.* Development of a new drug carrier made from alginate [J]. *J Pharm Sci*, 1993, 82 (9): 912-917.
- [22] De S, Robinson D. Polymer relationships during preparation of chitosan-alginate and poly-l-lysine-alginate nanoparticles [J]. *J Controlled Release*, 2003, 89 (1): 101-112.
- [23] Calvo P, Remuñán-López C, Vila-Jato JL, *et al.* Novel hydrophilic chitosan-polyethyleneoxide nanoparticles as protein carriers [J]. *J Appl Poly Sci*, 1997, 63: 125-132.
- [24] Pan Y, Li YJ, Zhao HY, *et al.* Bioadhesive polysaccharide in protein delivery system: chitosan nanoparticles improve the intestinal absorption of insulin *in vivo* [J]. *Int J Pharm*, 2002, 249 (1-2): 139-147.
- [25] Fernández-Urrusuno R, Calvo P, Remuñán-López C. Enhancement of nasal absorption of insulin using chitosan nanoparticle [J]. *Pharm Res*, 1999, 16 (10): 1576-1581.
- [26] Tiyaboonchai W, Woiszwillo J, Middaugh CR. Formulation and characterization of amphotericin B-polyethylenimine-dextran sulfate nanoparticles [J]. *J Pharm Sci*, 2001, 90 (7): 902-914.
- [27] Mansouri S, Lavigne P, Corsi, *et al.* Chitosan-DNA nanoparticles as non-viral vectors in gene therapy: strategies to improve transfection efficacy [J]. *Euro J Pharm Biopharm*, 2004, 57 (1): 1-8.
- [28] Mao HQ, Roy K, Troung-Le VL, *et al.* Chitosan-DNA nanoparticles as gene carriers: synthesis, characterization and transfection efficiency [J]. *J Controlled Release*, 2001, 70 (3): 399-421.
- [29] Stjärnkvist P, Degling L, Sjöholm I. Biodegradable microspheres. XIII: immune response to the DNP hapten conjugated to polyacryl starch microspheres [J]. *J Pharm Sci*, 1991, 80 (5): 436-440.
- [30] Miwa A, Ishibe A, Nakano M, *et al.* Development of novel chitosan derivatives as micellar carriers of taxol [J]. *Pharm Res*, 1998, 15 (12): 1844-1850.
- [31] Tokumitsu H, Ichikawa H, Fukumori Y. Chitosan-gadopentetic acid complex nanoparticles for gadolinium neutron-capture therapy of cancer: preparation by novel emulsion-droplet coalescence technique and characterization [J]. *Pharm Res*, 1999, 16 (12): 1830-1835.

Preparation and application of polymer nanoparticles ()

Nanoparticles obtained from synthetic polymers or natural macromolecules

XU Hui¹, JI Ya-ju¹, WANG Shao-ning¹, LI Hong-bin², ZHENG Jun-min¹

(1 *School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China*; 2 *Shenyang Yaoda Jiqi Pharmaceutical Co. Ltd., Shenyang 110016, China*)

Abstract: Objective To review the recent advances on polymeric nanoparticles obtained from synthetic polymer or natural macromolecule. **Methods** According to the references in recent years, the method and principles of preparing nanoparticles through synthetic polymer, proteins or polysaccharides were discussed in details. **Results and Conclusions** Polymeric nanoparticles can be prepared by emulsion-solvent evaporation, emulsion-solvent diffusion, aggregation, and other method. Such nanoparticles may be used as colloidal carriers for drug delivery.

Key words: pharmaceutics; review; nanoparticle; synthetic polymer; natural macromolecule