

文章编号: 1008-1534(2005)01-0038-06

聚合物纳米粒子载药体系的研究进展

尚 青, 郑和堂, 闫 丽, 史永利

(河北科技大学化学与制药工程学院, 河北石家庄 050018)

摘 要: 聚合物纳米粒子是一种新型的药物载体, 具有小粒子特征, 可以穿越生物膜屏障, 到达传统药物无法到达的人体特定部位, 建立起新的给药途径; 聚合物载体的多变性又可赋予药物许多新的特点, 因而引起广泛关注。按预聚物分散和单体聚合 2 种方法, 介绍了载药聚合物纳米粒子的制备方法以及粒子的表面修饰; 描述了粒子的粒度、形貌、相对分子质量、Zeta 电位及热性能的代表方法; 介绍了其应用现状; 对聚合物纳米粒子载药体系的发展方向提出了建议。

关键词: 聚合物纳米粒子; 药物载体; 制备方法; 性能; 应用

中图分类号: R94; TQ314 文献标识码: A

Study on polymer nanoparticles in drug delivery system

SHANG Qing, ZHENG He-tang, YAN Li, SHI Yong-li

(College of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang Hebei 050018, China)

Abstract: Polymer nanoparticles as drug carrier systems is a new kind of drug delivery system. It is easy to get to site-specific through biofilm barrier for the nanoparticles. Polymer nanoparticles have new characteristics for multiformity of polymeric material, so polymer nanoparticles employed as drug carriers have attracted attention. In this review, the two preparative methods for dispersion of the preformed polymers and polymerization of monomers are expounded, the measuring method of particles diameter, modality, molecular weight, Zeta potential and thermic performance are investigated, and the applications are discussed. At last are the suggestions on development trend for polymer nanoparticles as drug carrier.

Key words: polymer nanoparticles; drug carriers; preparation methods; performance; applications

近年来, 聚合物纳米粒子载药体系受到愈来愈多的关注^[1-3]。作为一种药物传输系统, 聚合物纳米载体有许多优势: 通过调整材料的溶解性、pH 值、Zeta 电位等可以控制药物在生物体内的释放; 由于粒子具有小粒子特征, 故可以穿过血脑屏障、网状内皮组织系统, 也可以促进肠胃黏膜等的良好吸收, 到达以前大尺寸粒子无法通过的部位, 形成靶向释药, 建立新的给药途径; 聚合物对药物的保护和屏

蔽的作用, 可在一定程度上避免药物的分解, 降低药物的毒性; 与脂质体相比, 聚合物纳米粒子的载药量较高。聚合物材料的多样性, 使得以聚合物为载体的药物制剂亦多样化, 能满足各种使用需求。因此, 聚合物纳米粒子载药体系作为一种重要的药物传输体系, 随着对其研究的不断深入, 它的应用范围将会进一步扩大。

聚合物纳米粒子尺寸通常为 10~1000 nm, 药物被分散、包封、吸附于聚合物粒子上, 根据制备方法的不同, 可制成纳米粒、纳米球、纳米囊等。所用的聚合物材料可以是天然的或人工合成的高分子材料, 其中一些可降解的合成聚合物材料因具有良好的生物相容性而被广泛使用^[4-7]。通过对聚合物粒

收稿日期: 2004-09-07;

责任编辑: 张士莹

基金项目: 河北省科技攻关项目(03215101D)

作者简介: 尚 青(1962), 女, 辽宁本溪人, 副教授, 主要从事药物新剂型方面的研究。

子表面修饰,还可以赋予其新的性能^[8,9]。

笔者就聚合物载药纳米粒子的制备技术、表征方法和应用前景进行了较为详细的论述。

1 聚合物载药纳米粒子的制备

根据形成原理的不同,聚合物载药纳米粒子的制备方法可以分为预聚物分散法和单体聚合法。通过物理过程分散预聚物时,由于高分子材料具有热敏性及黏弹性,所以不宜采用粉碎、研磨等方法微细化,而使用在溶剂中分散的方法,再通过溶剂蒸发形成粒径较小的纳米粒子。与物理制备方法相比,通过单体的聚合反应设计粒子,更易赋予载体一些新的功能,但粒子中可能留有未反应的单体或寡聚物。

1.1 预聚物分散法

1.1.1 乳化蒸发

这是一种常用的制备方法,先将聚合物溶解在不溶于水的有机溶剂中,然后将其加入到含有乳化剂、保护胶体的水溶液中,通过高速乳化、超声分离等方法直接分散有机相,形成水包油乳液,粒子中的有机溶剂采用加热、真空蒸发等方法除去。采用乳化蒸发法制备的聚合物纳米载药粒子,均化步骤直接影响分散效率,可选用超声设备,均化器的选用决定最终粒子的尺寸。

二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯为常用的有机溶剂,它们对聚合物及药物的溶解能力强,沸点低,且在水中的溶解度很小,聚乙烯醇(PVA)为常用的保护胶体。Julienne 等^[10]的研究表明,在乳化蒸发过程中,胶体稳定剂的类型、浓度及水相、油相的体积比直接影响粒子的尺寸及粒径分布范围,在高速搅拌的情况下,用质量分数为 0.5% 的 PVA 可形成纳米级粒子,而用相同质量分数的甲基纤维素溶液形成的粒子尺寸则大于 1 μm 。笔者分析,这是由于 PVA 可以有效地降低界面自由能所致。

Scholes 等人^[11]发现,用聚乙交酯-丙交酯(PLGA)和聚乳酸(PLA)降低聚合物浓度,可以使粒子尺寸降低,粒度分布窄,且粒子尺寸均匀。因为分散相黏度降低后,可形成较小的乳化液滴,形成纳米级粒子。Jalil 等人^[12]研究了药物的溶解性对载药效率的影响后发现,非水溶性的药如鞣酐、曲安奈德、环孢菌素等很容易被装入载体。

1.1.2 溶剂扩散法

这是一种改进的乳化蒸发法,有机溶剂中含有部分水溶性有机溶剂,油水两相混合后,油相中的水溶性有机溶剂会自动向水相中扩散,在两相界面形成湍流,进而形成纳米药物粒子。选用水溶性溶剂

丙酮、甲醇等,使其和不溶于水的溶剂如二氯甲烷、氯仿等一起作为油相,随着水溶性溶剂量的增加,粒子的尺寸减小。

与其他方法相似,溶剂扩散法用于脂溶性药物效果较好。利用该技术制备水溶性缩二氨酸的纳米胶囊^[13]时发现,选用碳酸丙烯酯作溶剂,载药效率仅有 3%,这是因为碳酸丙烯酯在扩散过程中,溶解在其中的缩二氨酸也同时扩散了,它扩散的速度远大于聚合物沉淀为粒子的速度。

影响粒子尺寸的因素有聚合物浓度、油水相比等。油相聚合物浓度较高,且水相浓度较低时,粒子尺寸较大^[14],此时聚合物中相对分子质量大的分子很难溶解,容易聚集后形成大尺寸粒子,而其他的参数如黏度、pH 值等对粒子尺寸的影响不大。

1.1.3 盐析法

盐析法的特点是使用盐析剂将有机溶剂从水溶液中分离出来。丙酮是常用的溶剂,不仅具有良好的溶解性能,而且易被从水溶液中分离出来。具体方法是将聚合物和药物溶解在丙酮中,高速搅拌下加入到含有保护胶体和盐析剂的水溶液中,形成水包油乳液,然后用大量的水稀释该乳液,使丙酮扩散到水相后,即形成了载药聚合物纳米球,采用错流过滤的方法分离溶剂和盐析剂。该方法的主要优点是载药量高,易于实现工业化生产;其不足是仅适于亲脂性药物。在丙酮盐析法中,可选用的盐析剂是氯化镁、氯化钠、氯化钙、醋酸镁等电解质,也可选用非电解质蔗糖。

盐析剂的选择是相当重要的,Allemann 等人^[15]报道了在抗精神病药沙伏塞平聚乳酸纳米粒子的制备中,选用醋酸镁做盐析剂,载药率较高,而选用中性或酸性的盐析剂则效果较差;当增加水相中聚乙烯醇的浓度时,粒子尺寸缩小,而搅拌速度及聚合物的浓度对粒子尺寸影响不大。

1.2 单体聚合法

载药纳米粒子也可以通过单体聚合反应制备,氰基丙烯酸酯为常用的聚合单体。作为可生物降解的高分子材料,聚氰基丙烯酸酯常被用于外科手术中。近年来,有关氰基丙烯酸酯载药纳米粒子的研究非常活跃。Range 等人^[16]报导了用氰基丙烯酸甲酯或乙酯为聚合单体、聚山梨醇酸酯作为乳化剂制备载药纳米粒子。制备方法是将药物在单体中溶解,然后加到含有表面活性剂的酸性水溶液中进行反应,反应在室温下完成后,通过超速离心分离提纯纳米粒子。该反应的机理为亲核机理,OH⁻, CH₃O⁻, CH₃COO⁻ 等亲核离子的出现会加速聚合反应,导致所形成的载药纳米粒子的相对分子质量

过低,使用后很快降解。为了获得较高相对分子质量的载药纳米粒子,应保持反应在酸性($\text{pH}=1.0\sim 3.5$)介质中进行,通过不断增加 pH 值,使聚合反应进行4~5 h后,得到理想的粒子。

选用的稳定剂可以是右旋糖苷、聚醚、聚山梨醇酸酯等。聚合物粒子的尺寸、分子质量与稳定剂表面活性剂的浓度和类型有直接关系。粒子的粒径与分子质量、 pH 值有关,但当 pH 值大于3时,易发生凝结反应。

1.3 纳米粒子的表面修饰

纳米粒子表面的亲水性与亲脂性将影响吞噬细胞对其吞噬的快慢。一般而言,纳米粒子的表面亲脂性越大,越易被网状内皮组织吸附,因此应增强其亲水性。为了延长纳米粒子在体内的循环时间,亦需增加载药纳米粒子表面的亲水性。纳米粒子的表面电荷对吸附也有影响,中性的表面最适合用于延长纳米粒子在体内的循环时间,故在对纳米粒子进行表面修饰时,一般选用非离子表面活性剂。对于特定部位的给药,纳米粒子表面需要连接配体、酶、抗体等功能分子,引导纳米粒子进入靶标病灶。

以下3种方法可以实现对纳米粒子表面的改性。

第1种方法是在纳米粒子形成的同时对其表面进行改性,这是一种简单且常用的表面改性方法,使用的改性剂是两亲性材料,如聚醚、聚酰胺、聚乙二醇、聚山梨醇酸酯等^[17,18]。将改性剂直接溶于水相溶液,通过预聚物分散法制得,改性材料在载药纳米粒子表面形成亲水层。例如:乙交酯丙交酯聚合物纳米粒子的表面修饰,就是以聚醚作为修饰剂,通过乳化蒸发形成纳米粒子,聚醚中亲水的环氧乙烷链段形成保护屏障,避免粒子被网状内皮组织吸附。研究表明^[19~22],核-壳结构的聚合物粒子,随着表面亲水性的增强,被体内蛋白吸附的可能性降低,体内循环的时间却大大延长。

第2种方法是通过化学反应,在聚合物表面接枝改性材料。聚合物纳米粒子表面的活性基团,通过活化剂活化,进而连上如配体、酶等功能组分。纳米粒子上的羧基通过与碳二亚胺衍生物上的胺基反应而被活化,进而达到与功能单体连接的目的^[23~28]。改性后的载药纳米粒子,表面的静电电荷往往会降低,造成稳定性下降,产生凝结;因此,应合理设计配方,在保证粒子稳定的前提下获得最佳的改性效果。

第3种方法是形成核-壳结构(亲酯性的核及亲水性的壳)的载药纳米粒子^[29],由于该方法制得的粒子尺寸较小,可控制释放速度,近来已受到重视。

但反应过程中可能会引入一些生物相容性较差的分子。

2 性能表征

2.1 粒子粒度

利用电镜可以观察胶粒的大小、形态以及非均相聚合物的不同组分分布,但是表征过程中制样复杂,结果处理较困难,因而多数研究只测定了最终的粒度分布,对聚合过程中粒度分布变化规律鲜有报道。Yang等人^[30]通过自由基聚合法制备出载有阿霉素的聚氰基丙烯酸丁酯纳米粒子,利用扫描电镜(TEM)研究聚合过程中反应介质的 pH 值对粒径的影响。测量时先将试样用蒸馏水稀释到一定浓度后滴加到铜网上,经磷钨酸负染后用TEM观测。结果表明: pH 值较低时,由于反应时间的延长使得粒径较大; pH 值提高(大于2.5)后,粒径逐渐变小。用该法合成的纳米粒子的平均粒径小于50 nm,可作为靶向传输药物,应用于临床。

光子相关光谱(Photon Correlation Spectroscopy,简称PCS)已被证明是一种适于测量 μm 以下颗粒粒度的有效方法,PCS技术也称为动态光散射(Dynamic Light Scattering,简称DLS),主要是研究散射光在某一固定空间位置的涨落现象,其颗粒测量原理建立在颗粒的布朗运动基础上。与电镜观测相比,PCS可以更直接地得到粒子尺寸及分布数据。Jeong等人^[31]在研究载利多卡因的聚乳酸-聚乙二醇核-壳结构的纳米粒子时发现,反应过程中存在粒子的二次聚集现象,但聚集机理尚不清楚,相关的研究正在进行中。

2.2 形态结构

形貌观察及物质结构与形态分析是物质研究的重要方面,电子显微镜技术是观察物质超微结构的一种手段。各类电镜如扫描及透射电子显微镜、原子力显微镜等是最基本、最常用的显微观察和结构测定的仪器。

扫描电子显微镜(SEM)具有观察表面形态富于立体感、放大范围广、可观察块状样品等特点。Sangamesg等人^[32]合成了聚乙烯醇-聚丙烯酰胺接枝共聚物/海藻酸钠互穿网络微球,他们将合成的试样滴加在铜网上,经喷金、真空镀膜后,用JSM-6400型SEM对试样进行观察拍照,加速电压为5 kV。从SEM照片中可以看出,形成的微粒形状呈球形,且表面光滑,为该微粒结构的确定提供了依据。

原子力显微镜(AFM)是在扫描隧道显微镜(STM)的基础上发展起来的一种新型表面检测仪

器,是当今分辨率最高的显微观察手段,解决了 STM 不能观测非导电样品的缺陷。对高分子样品, AFM 可以达到纳米级分辨率,得到样品在实际空间中表面的三维图像,用于表面结构动态过程研究,可在诸如空气、水、常温或高温等多种环境条件下观测,因而得到越来越广泛的应用。

2.3 相对分子质量

凝胶色谱(GPC)是 20 世纪 60 年代发展起来的用于测定聚合物相对分子质量及分布的方法,与经典方法相比,具有准确、快速和自动化的特点。将载有阿霉素的聚氰基丙烯酸丁酯纳米粒子离心分离后溶于四氢呋喃(THF)中,以聚苯乙烯为标样,THF 为流动相,在 25 °C 时用 GPC 测定该体系中分子质量的分布情况,结果表明,纳米粒子主要是由低聚的聚氰基丙烯酸丁酯组成的。

Page-Clisson 等人^[33]研究环丙沙星聚合物纳米粒子时发现,载药后聚合物相对分子质量降低,说明环丙沙星对阴离子聚合反应过程有一定影响。

2.4 粒子的稳定性

Zeta 电位与纳米粒子体系的稳定性、流变性以及界面和分散体系的相互作用有着密切的关系,测定 Zeta 电位可以预测纳米粒子体系的稳定性。通常,较高的 Zeta 电位混悬液体系可形成电荷间的排斥作用,使得粒子间的凝聚减少。利用壳聚糖、聚山梨醇酸酯、葡聚糖等涂覆纳米粒子,可以增加 Zeta 电位,使粒子表面带正电荷,进而提高粒子的稳定性。

2.5 相变及热物性

示差扫描量热法(DSC)、差热分析法(DTA)都是通过焓的变化来研究粒子热性能的,DSC 或 DTA 提供的信息为特征温度和包括热容在内的热值,这一信息与玻璃化转化温度、结晶温度、熔融温度、热稳定性等因素有关。从玻璃化温度的高低可以推断高聚物分子链内、分子链间作用力的强弱(包括分子链间是否存在交联键)和分子链段的柔软性;从互穿网络聚合物玻璃化温度转变峰宽窄可以判断网络互穿的程度。

接枝共聚物的性能也可以用红外光谱进行表征,Sangamesh 等人^[34]在合成丙烯酸酰胺改性壳聚糖的硝苯地平胶囊时,利用傅里叶红外光谱和 DSC 证明了交联反应的发生,研究了交联剂戊二醛的用量对交联反应的影响。比较壳聚糖及丙烯酸酰胺改性的壳聚糖的红外谱图后发现,交联后的壳聚糖在 $3\ 200\ \text{cm}^{-1}$ 长处出现一个新峰,而随着戊二醛含量的增加在 $1\ 665\ \text{cm}^{-1}$ 处峰的强度增加,说明形成了较多的亚胺组分。核磁共振亦常用于分析聚合物结构^[29]。

3 应用

3.1 提高生物利用度

聚合物纳米粒子粒径小、体内循环时间长,可用作口服或注射药物的载体。Damage 等人^[35]用界面聚合法制成的含胰岛素的聚氰基丙烯酸异己酯纳米胶囊,给禁食的糖尿病大鼠单次灌胃,2 d 后起效,血糖水平降低了 50%~60%,这是由于纳米胶囊的包裹能够使胰岛素免受分解蛋白酶的作用。Ohya^[36]利用水溶液中聚乙二醇与壳聚糖分子内的氢键作用制作了聚乙二醇修饰的壳聚糖纳米粒子。该纳米粒子可与含有阴离子基团的水溶液药物通过氢键或静电相互作用,因此可以利用它与胰岛素的结合治疗糖尿病。Maincent 等人^[37]的研究表明,与药物溶解相比,聚合纳米粒子包裹的长春蔓胺的口服生物利用度要高出 62%;与静脉注射相比,纳米粒子的口服生物利用度为 36%,而溶解药物的生物利用度为 22%。可见,被纳米粒子包裹的药物可以作为持久的口服药物载体,提高生物利用度。

3.2 用于穿透血脑屏障

血脑屏障是限制体内药物转运最严密的屏障之一,这一屏障限制了亲水性化合物、小分子蛋白质和带电荷分子在血浆和中枢神经系统之间的交换。聚合物纳米粒子可以充当新型载体将药物传送到全身组织,通过原本难以逾越的生物膜屏障。目前纳米粒子作为转运治疗药物通过血脑屏障的载体已得到越来越多的重视。

聚合物纳米粒子经过适当的修饰,可通过血脑屏障,把药物定向输送到中枢神经系统而发挥作用。Fenart 等人^[38]考察了聚合物纳米粒子所带电荷极性以及亲脂性对纳米粒子穿透血脑屏障的影响。结果表明:脂质双分子层包裹的阴性聚合物纳米粒子其穿透血脑屏障的能力比未包裹脂质双分子层的阴性纳米粒子提高了 3~4 倍,脂质双分子层包裹的阳性聚合物纳米粒子其穿透血脑屏障的能力比未包裹脂质双分子层的阳性纳米粒子提高了 27 倍,而中性的聚合物纳米粒子无显著变化。

3.3 提高药物输送的靶向性

靶向性是聚合物纳米制剂技术的另一个引人注目的特点,纳米载药系统在药学领域的应用使药物靶向输送研究获得了突破性的进展。纳米药物粒子或载药纳米颗粒在体内可通过被动靶向、主动靶向、物理靶向等方式高选择性地分布于特定的器官、组织、细胞内,改变原型药物的体内分布特征。

张志荣等人^[39]采用乳化聚合法制备了万乃洛韦聚氰基丙烯酸丁酯纳米粒子,平均粒径为 104.77

nm, 经小鼠尾静脉注射 15 min 后, 有 74.49% 集中在肝脏, 是万乃洛韦水针剂分布量的 2.99 倍; 有 9.36% 分布在肾脏, 而水针剂在肾脏的分布率高达 51.15%, 表明纳米粒子肾脏分布量明显降低, 呈现良好的肝靶向性。体外肝细胞摄取实验发现, 肝细胞对万乃洛韦的聚合物纳米粒子的摄取量比未包覆的万乃洛韦高数倍, 表明纳米粒子对肝细胞的通透性增强, 可见, 聚合物纳米粒子对提高万乃洛韦对病毒性乙型肝炎的治疗效果和降低其肾毒性有重要意义。

3.4 缓释药物中的应用

纳米粒子的用途要求尽量延长其对靶向器官的作用时间。Stolnik 等人^[40]对载有不同嵌段共聚物和聚乙二醇的预成形纳米粒子进行表面修饰, 修饰后的纳米粒子与沿静脉用药的未修饰的纳米粒子相比, 系统的作用时间延长了好几倍。Langer 的研究小组最近证实, 以上方法制得的纳米粒子在被注入 5 h 后仅有 30% 被肝吸附, 而未修饰的纳米粒子在被注入 5 min 后就有 66% 被吸附。

4 结束语

聚合物材料的多样性, 使得聚合物药物载体可以满足多种使用要求, 尤其是使用单体聚合法合成载药粒子时, 更是可以按需要设计粒子。纳米级的聚合物载药粒子, 可以保证药物被传送到颗粒药物无法到达的部位, 是一个极具潜力的药物新剂型。目前对该系统的研究尚处于理论研究阶段, 今后的研究工作应注意几个方向: 1) 在单体聚合法中可用的单体较少, 仅仅有氰基丙烯酸烷基酯、丙烯酰胺等几种, 难以满足日渐广泛的使用要求, 应开发更多的合成单体; 2) 加强表征方法的研究, 探究药物在聚合物粒子中的分布情况, 以利于更好地设计粒子; 3) 开发新型聚合物载药粒子, 解决目前聚合物粒子载负水溶性药物效果不好的问题; 4) 拓宽聚合物纳米载体使用范围, 使其不仅用于人药, 亦可用于一些高效农药或化肥, 前提是解决成本、工艺等方面的问题。

参考文献:

[1] COUVREUR P, PUISIEUX F. Nano and microparticles for the delivery of polypeptide and proteins[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1993, 45: 144-162.

[2] CAMMAS S, SUZUKI K, SONE C, et al. Thermoresponsive polymer nanoparticles with a core-shell micelle structure as site specific drug carriers[J]. *Control Release*, 1997, 48: 157-164.

[3] LOBENBERG R, ARAUJO L, BRIESEN H V, et al. Body dis-

tribution of azidothymidine bound to hexylcyanoacrylate nanoparticles After i. v. injection to rats[J]. *Control Release*, 1998, 50: 24-30.

- [4] ROSLER A, VANDERMEULEN G, KLOK H. Advanced drug delivery devices via self-assembly of amphiphilic block copolymers[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 53: 95-108.
- [5] LAVASANIFAR A, SAMUEL J, KWON G S. Poly(ethylene oxide)-block-poly(L-amino acid) micelles for drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2002, 54: 169-190.
- [6] KIM I S, KIM S H. Evaluation of polymeric nanoparticles composed of cholic acid and methoxy poly(ethylene glycol)[J]. *Int J Pharm*, 2001, 226: 23-29.
- [7] OH J E, NAM Y S, LEE K H, et al. Conjugation of drug to poly(DL-lactide-co-glycolic acid) for controlled release from biodegradable microspheres[J]. *Control Release*, 1999, 57: 269-280.
- [8] DUNN S E, BRINDLEY A, DAVIS S S, et al. Polystyrene poly(ethylene glycol) particles as model system for site specific drug delivery: II the effect of PEG surface density on the in vitro cell interaction and in vivo biodistribution[J]. *Pharm Res*, 1994, 11: 1016-1022.
- [9] STOLNIK S, ILLUM L, DAVIS S S. Long circulation microparticulate drug carriers[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1995, 47: 195-214.
- [10] JULIENNE M C, ALONSO M J, AMOZA J L, et al. Preparation of poly(DL-lactide/glycolide) nanoparticles of controlled particle size distribution: application of experimental designs[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1992, 18: 1063-1077.
- [11] SCHOLEP D, COOMBES A G A, ILLUM L, et al. The preparation of sub-200 nm poly(lactide-co-glycolide) microspheres for site specific drug delivery[J]. *Control Rel*, 1993, 25: 145-153.
- [12] JALIL R, NIXON J R. Biodegradable poly(lactic acid) and poly(lactide-co-glycolide) microcapsules: problems associated with preparative techniques and release properties[J]. *Microencapsulation*, 1990, 7: 297-325.
- [13] QUINTANAR-GUERRERO D, ALLEMANN E, FESSI H, et al. Applications of the ion-pair concept to hydrophilic substances with special emphasis on peptides[J]. *Pharm Res*, 1997, 14: 119-127.
- [14] LEROUX J C, ALLEMANN E, DOELKER E, et al. Analgesic activity of the hexapeptide dlargin adsorbed on the surface of polysorbate 80-coated poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 1995, 41: 44-48.
- [15] ALLEMANN E, LEROUX J C, GURNY R, et al. In vitro extended-release properties of drug-loaded poly(D, L-lactic acid) nanoparticles produced by a salting-out procedure[J]. *Pharm Res*, 1993, 10: 1732-1737.
- [16] RAMGE P, UNGER R E, Oltrogge J B, et al. Polybutylcyanoacrylate nanoparticles by human and bovine primary brain capillary endothelial cells[J]. *Eur J Neurosci*, 2000, 12: 1931-1940.
- [17] HANS M L, LOWMAN A M. Biodegradable nanoparticles for drug delivery and targeting[J]. *Curr Opin Solid St*, 2002, 6: 319-327.
- [18] KREUTER J, ALYAUTDIN R N, KHARKEVICH D A, et

- al. Passage of peptides through the blood-brain barrier with colloidal polymer particles (nanoparticles) [J]. *Brain Res*, 1995, 674: 171-174.
- [19] SOPPIMATH K S, AMINABHAVIT M, KULKAMI A R, et al. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices[J]. *Control Release*, 2001, 70: 1-20.
- [20] LEROUX J C, ALLEMANN E, JAEGHERE F D, et al. Biodegradable nanoparticles from sustained release formulations to improved site specific drug delivery[J]. *Control Release*, 1996, 39: 339-350.
- [21] REDHEAD H M, DAVIS S S, ILLUM L. Drug delivery in poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles surface modified with poloxamer 407 and poloxamine 908: in vitro characteristics and in vivo evaluation[J]. *Control Release*, 2001, 70: 353-363.
- [22] PERACCHIA M T, FATTAL E, DESMAELE D, et al. PEGylated polycyanocrylate nanoparticles for intravenous administration and splenic targeting[J]. *Control Release*, 1999, 60: 121-128.
- [23] STELLA B, ARPICCO S, PERACCHIA M T, et al. Design of folic acid-conjugated nanoparticles for drug targeting[J]. *Pharm Sci*, 2000, 89: 1452-1464.
- [24] MONTISCI M J, GIOVANNUCI G, DUCHENE D, et al. Covalent coupling of asparagus pea and tomato lectins to poly(lactide) microspheres[J]. *Int J Pharm*, 2001, 215: 153-161.
- [25] EZPELETA L, IRCHE J, ORECCHIONI A. Preparation of lectin-vicilin nanoparticles conjugates using the carbodiimide coupling technique[J]. *Int J Pharm*, 1996, 142: 227-233.
- [26] ENIOLA A O, RODGERS S D, HAMMER D A. Characterization of biodegradable drug delivery vehicles with the adhesive properties of leukocytes[J]. *Biomaterials*, 2002, 23: 2167-2177.
- [27] ZHANG Y, KOHLER N, ZHANG M. Surface modification of superparamagnetic magnetite nanoparticles and their intracellular[J]. *Biomaterials*, 2002, 23: 1553-1561.
- [28] DAWSON G F, HALBERT W. The in vitro cell association of invasion coated polylactide-co-glycolide nanoparticles[J]. *Pharm Res*, 2000, 17: 1420-1425.
- [29] NAKADA Y, TUDOMI R, SAKURAI K, et al. Evaluation of long-circulating nanoparticles using biodegradable ABA triblock copolymers containing of poly(L-lactic acid) α -blocks attached to central poly(oxethylene) blocks in vivo[J]. *Int J Pharm*, 1998, 175: 109-117.
- [30] YANG S C, GE H X, HU Y, et al. Doxorubicin-loaded poly(butylcyanoacrylate) nanoparticles produced by emulsifier-free emulsion polymerization[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2000, 78: 517-526.
- [31] JEONG J Y, YOUNG I J, YONG H S, et al. Preparation of core-shell type nanoparticles of diblock copolymers of poly(L-lactide)/poly(ethylene glycol) and their characterization in vitro[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2002, 85: 2625-2634.
- [32] SANGAMESH G, KUMBAR, TEJRAJ M. Preparation and characterization of interpenetrating network beads of poly(vinyl alcohol)-grafted poly(acrylamide) with sodium alginate and their controlled release characteristics for cypermethrin pesticide[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2002, 84: 552-560.
- [33] PAGE-CLISSON M E, PINTO-ALPHANDARY H, OUVITCH M, et al. Development of ciprofloxacin loaded nanoparticles: physicochemical study of the drug carrier[J]. *Journal of Controlled Release*, 1998, 56: 23-32.
- [34] SANGAMESH G K, TEJRAJ M A. Synthesis and characterization of modified chitosan microspheres: effect of the grafting ratio on the controlled release of nifedipine through microspheres[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2003, 89, 2940-2949.
- [35] DAMAGE C, MICHEL C, APRAHAMIAN M, et al. New approach for oral administration of insulin with polyalkylcyanoacrylate nanoparticles as drug carrier [J]. *Diabetes*, 1988, 37: 246-251.
- [36] OHYA Y, CAI R, NISHIZAWA H, et al. Preparation of PEG grafted chitosan nanoparticles for peptide drug carrier [J]. *Proc Int Symp Controllede Release Biact Mater*, 1999, 26: 655-656.
- [37] MAINCENT P, LE V R, COUVERCUP, et al. Disposition kinetics and oral bioavailability of vincamine loaded polyalkyl cyanoacrylate nanoparticles [J]. *Pharm Sci*, 1986, 75: 955-958.
- [38] FENART L, CSANOVA A, DEHOUCCK B, et al. Evaluation of effect of change and lipid coating on ability of 60 nm nanoparticles to cross an in vitro model of the blood-brain barrier [J]. *Pharmacol Exp Ther*, 1999, 291(3): 1017-1022.
- [39] 张志荣, 王新建. 脑靶向 3', 5'-二辛酰基-5-氟脲嘧啶脱氧核苷药质体研究 [J]. *药学报*, 2001, 36(10): 771-776.
- [40] STOLNIK S, DUNN S E, IHUM L, et al. Surface modification of poly(lactide-co-glycolide) nanospheres by biodegradable polylactide-poly(ethylene glycol) copolymers [J]. *Pharm Res*, 1994, 11: 1800-1808.

(上接第 37 页)

参考文献:

- [1] 王 珊. 数据仓库技术与联机分析处理 [M]. 北京: 科学出版社, 1999.
- [2] 蔡 勇, 贺广生. 面向对象的数据仓库模型设计 [J]. *计算机工程与应用*, 2003, 39(6): 193-195.
- [3] 张大年. Delphi 数据库应用开发技术与实例 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2002.
- [4] 谭振强. 基于关系数据库的多维数据存储模型 [J]. *小型微型计算机系统*, 2001, 22(7): 885-888.
- [5] 付瑞雪, 杨会志, 陈军霞, 等. 一种超市 OLAP 系统的设计与实现 [J]. *河北工业科技*, 2004, 21(5): 45-47.