

# 非甾体抗炎药物纳米递送系统研究进展

李东升, 郑辉利, 刘刚\*

(厦门大学公共卫生学院分子影像暨转化医学研究中心, 福建 厦门 361102)

**[摘要]** 非甾体抗炎药是使用最广泛的处方药之一, 但长期使用会引起许多不良反应。与传统制剂相比, 非甾体抗炎药纳米制剂能够改善药物溶解度, 降低毒性, 提高生物利用度。此外, 纳米递送系统能够控制负载的非甾体抗炎药的释放, 并在疾病模型中增强药物的治疗效果。综述脂质-囊泡纳米载体、聚合物纳米载体以及无机纳米载体在非甾体抗炎药物递送中的研究进展。

**[关键词]** 非甾体抗炎药; 纳米递送系统; 纳米载体

**[中图分类号]** R944.9

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1001-5094 (2021) 04-0243-11

## Progress in Research on Nano-delivery System for Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs

LI Dongsheng, ZHENG Huili, LIU Gang

(Center for Molecular Imaging and Translational Medicine, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

**[Abstract]** Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most widely prescribed drugs, but their long-term use can cause many adverse reactions. Compared to conventional formulations, nano-formulations of NSAIDs can improve drug solubility, reduce toxicity, and enhance bioavailability. Furthermore, nano-delivery systems can sustain the release of the loaded NSAIDs and ameliorate the therapeutic efficacy of the drug in the disease model. This review systematically summarizes the recent progress in nano-delivery systems for NSAIDs, including lipid-vesicles nanocarriers, polymer nanocarriers and inorganic nanocarriers.

**[Key words]** non-steroidal anti-inflammatory drug; nano-delivery system; nanocarrier

非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 主要指不含甾体结构的一大类药物, 是抗炎镇痛的一线用药<sup>[1]</sup>。大多数 NSAIDs 为弱酸类药物, 由于其在酸性条件下, 溶解度低而渗透性高, 被归类为生物药剂学分类系统 (Biopharmaceutics Classification System, BCS) 2 类药物<sup>[2]</sup>。尽管口服后其生物利用度相对较高, 但药物的吸收速度仍然很大程度上取决于药物剂型上的溶解度, 从而大大延迟了镇痛作用的起效时间。此外, NSAIDs 在口服后还因其与消化道黏膜上皮接触可引起胃、十二指肠黏膜损伤, 因此, 迫切需要通过改变药物递送方式以最大限度地提高 NSAIDs 的疗效和减轻不良反应。

随着纳米技术的发展, 纳米颗粒在癌症、心血

管疾病和炎症等疾病的治疗上展示出良好前景, 并在药物递送方面引起广泛关注<sup>[3]</sup>。一般认为纳米颗粒大小范围为 10~100 nm, 也有科学家认为粒径为 1 000 nm 以内的颗粒也可归为纳米系统<sup>[4-5]</sup>。多种类型的材料, 如脂类、聚合物和无机材料等都可以用于纳米颗粒的制备, 药物或治疗性分子能够附着在纳米颗粒的表面和包裹在材料涂层中<sup>[6]</sup>。此外, 在纳米医学领域, 纳米颗粒还可以与智能组件结合, 允许它们通过生物屏障, 如皮肤、黏液、血液、细胞外基质、细胞和亚细胞细胞器等递送<sup>[7]</sup>。

纳米递送系统可通过改善 NSAIDs 的溶解度, 使血浆药物浓度迅速升高, 从而加速镇痛作用的发挥, 这可能是治疗急性疼痛 (如牙痛或手术后疼痛) 的理想方法。其也可以通过延长这些制剂的体循环并维持其药物缓慢释放, 降低药物浓度波动水平来增强这些制剂的疗效和安全性。将 NSAIDs 封装到纳米递送系统中可以减少口服后药物与黏液层的接触, 减少其对上皮细胞的局部刺激作用, 从而显著降低胃肠道副作用<sup>[8]</sup>。此外, 在提高疗效和降低全身毒性方面, 纳米递送系统的优势在于它们能够很

**接受日期:** 2020-05-29

**项目资助:** 国家重点研发计划项目 (No. 2017YFA0205201); 国家自然科学基金 (No. 81925019, No. 81422023, No. U1705281)

**\* 通讯作者:** 刘刚, 教授;

**研究方向:** 分子影像探针、生物医用高分子、药物/基因传输体系;

**Tel:** 0592-2880648; **E-mail:** gangliu.cmitm@xmu.edu.cn

好地改变被包裹 NSAIDs 的生物分布。因此,在不影响其环氧合酶(cyclooxygenase, COX)选择性的同时,避免了其在易发生 NSAIDs 副作用的组织器官(心脏、肾脏及消化道)中的分布。纳米颗粒因自身具有的特殊尺寸可通过增强通透性和保留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)优先积聚在炎症组织中<sup>[9]</sup>。这种被动靶向机制也可联合表面修饰的主动靶向策略,进一步提高 NSAIDs 的靶向治疗效果<sup>[10]</sup>。纳米递送系统也可以通过提供可行的局部给药方式来避免 NSAIDs 的全身暴露,从而提高其安全性。目前使用的 NSAIDs 局部剂型比口服制剂更受欢迎,原因主要是其副作用更少。然而,很少证据表明这些外用制剂与口服制剂一样有效。一些基于纳米递送系统的纳米载体可增加 NSAIDs 的渗透作用,改善药物的皮肤深层给药,以达到体内循环的目的,同时延长负载药物的释放,这样的配方可能会降低给药频率和减少药物的副作用<sup>[11]</sup>。纳米递送系统还可以通过非肠道给药(如关节内注射或在发炎的关节附近皮下注射)来增强 NSAIDs 的局部给药效果。此类制剂的设计目的通常是延长药物在炎症部位的驻留时间,并控制药物释放,从而提供持续的治疗,以减少药物注射频率<sup>[12]</sup>。眼部使用 NSAIDs 也被广泛认为是一种毒性较低的一类固醇药物的替代物,用于缓解眼部炎症和疼痛。NSAIDs 纳米制剂可以显著改善药物的眼部生物利用度,且无需使用可能引起眼部刺激的赋形剂。纳米递送系统丰富了 NSAIDs 的使用方式,提高了药物疗效,降低了药物副作用。基于以上优势,下面详细介绍不同纳米载体在 NSAIDs 药物递送上的应用。

## 1 脂质-囊泡纳米载体

### 1.1 脂质体

脂质体是由天然或合成磷脂组成的微型囊泡体,其大小、电荷和表面性质可控,具有生物相容性好、可降解、易于生产、生物毒性低、可包封亲疏水生物活性分子等优点。借助脂质体可与细胞膜相融合的特点可以改善 NSAIDs 的溶解度,增加药物经皮渗透能力,但常规由天然脂质合成的脂质体易被氧化水解,影响其稳定性,限制了作为纳米载

体的应用。Moghimpour 等<sup>[13]</sup>将含有塞来昔布(50 mg)、卵磷脂(410 mg)、胆固醇(190 mg)的脂质体配方,涡旋 5 min 制备药物纳米颗粒,考察其对大鼠皮肤的体外渗透作用。数据显示药物最大包封率为 43.24%,24 h 释放率达 81.25%,释放时间得到有效延长;脂质体药物制剂的渗透和扩散系数也均明显高于塞来昔布的饱和水溶液,提示脂质体作为药物载体系统具有潜在应用价值。Sacha 等<sup>[14]</sup>以离体皮肤为实验模型,评价了 3 种市售双氯芬酸局部制剂(双氯芬酸钠的 1% 脂质体凝胶制剂,1.16% 和 2.32% 乳剂凝胶制剂)的体外皮肤渗透情况。实验选用解冻后的人正常皮肤组织放置在垂直扩散槽中,将每种制剂约 200  $\mu\text{L}$  置于皮肤上,于第 2, 5, 9, 24, 28, 32, 46 和 48 h 采集接受池液体,并采用高效液相色谱法测定其中的双氯芬酸浓度。结果显示在 9 h 后,1% 脂质体凝胶和 1.16% 乳剂凝胶制剂的双氯芬酸透皮运输量之间存在显著统计学差异;48 h 测得 1% 脂质体凝胶的透皮渗透系数为  $(69.3 \pm 4.4 \times 10^{-8}) \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ ,而 1.16% 和 2.32% 乳剂凝胶分别为  $(34.9 \pm 9.1 \times 10^{-8})$  和  $(47.1 \pm 9.5 \times 10^{-8}) \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ 。综合实验结果和药物在临床中使用频率(每日 2~4 次),1% 双氯芬酸脂质体凝胶制剂比 1.16% 乳剂凝胶制剂更具有临床优势。同样是经皮给药的方式,Joshny 等<sup>[15]</sup>研究了优化后的氯诺昔康脂质体制剂的缓释作用。作者通过调整卵磷脂和胆固醇比例,采用 pH 诱导的薄膜水化法筛选出性能最优的氯诺昔康脂质体,该制剂平均粒径为 156 nm,电势为 -40.4 mV,药物包封率大于 95%,在 pH6.8 的磷酸盐缓冲液(PBS)中 8 h 持续释放约 40% 的药物,可以延长药物的半衰期。此外,体内外毒性试验均未发现明显毒性,该制剂有望作为低剂量的局部剂型,从而可改善治疗效果,且副作用较小。但该制剂在 3~4 周内稳定性发生改变,其间颗粒聚集导致粒径增加,因此在未来的研究中需进一步优化以提高其保质期。

脂质体作为 NSAIDs 的载体用于关节炎的治疗在大鼠模型上同样得到了验证。Pawar 等<sup>[16]</sup>制备的 6-甲氧基-2-萘乙酸(6-MNA)阳离子缓释脂质体在经过 2 个月冷藏或室温氮气储存后仍保持良好的稳

定性。对大鼠关节腔内给药后, 药物在膝关节的保留时间显著延长, 并实现了药物稳定持续的释放, 且所有实验动物均可很好地耐受脂质体制剂的使用剂量, 表明其生物相容性高。阳离子脂质体制剂在关节腔中较长的停留时间可以降低给药频率, 为治疗人类膝关节炎提供了非常有价值的指导。此外, 脂质体组合物自身可以在关节中提供良好的润滑作用, 从而减轻关节炎患者的组织磨损。脂质体作为 NSAIDs 的纳米递送载体, 改善了药物的渗透性能, 并实现了药物的缓慢释放, 尤其在关节疾病的局部治疗中展示出良好的效果, 但大部分脂质体制剂的稳定性尚有待提高, 易发生药物泄露。

### 1.2 类脂囊泡

类脂囊泡由除胆固醇外的非离子表面活性剂组成, 非离子表面活性剂在其亲水的头部不带电荷, 能够形成小泡, 有时被用做脂质体的替代品<sup>[17]</sup>。就其物理性质和制备方法而言, 类脂囊泡与脂质体具有相似性。根据其微观结构的不同, 可以分为单片层和多片层<sup>[18]</sup>。类脂囊泡具有靶向控制药物释放的能力, 与脂质体相比, 其稳定性更高而成本更低。Rinaldi 等<sup>[19]</sup>用吐温 20 (TW20) 或甘氨酸衍生的吐温 20 (TW20-GLY) 作为 pH 敏感剂制备类脂囊泡, 用于布洛芬 (IBU) 的递送。实验制备了 2 种 IBU 类脂囊泡制剂: TW20-IBU 和 TW20-GLY-IBU, 体内外实验结果显示二者稳定且无毒, 可优化其药物性能、药物释放速率及体内抗炎活性。另一方面, 由于 TW20-GLY-IBU 的理化特性可以逃避网状内皮系统的捕获, 可在生理条件下多次循环, 从而延长了其半衰期。Marzoli 等<sup>[20]</sup>选用小鼠急性和慢性疼痛模型, 考察 IBU 负载的 pH 敏感型类脂囊泡 NioIbu 的持久镇痛作用效果。扭体实验结果表明 NioIbu (在测试前 2 h 给药) 可减轻痛觉, 20 min 内扭动次数抑制率为 52.5%, 游离形式的 IBU 则无明显效果。在辣椒素试验中, 实验组和对照组的疗效存在显著差异。在由酵母聚糖引起的炎症性疼痛 (痛觉过敏) 模型中, NioIbu 处理的小鼠疼痛阈值增加最为显著, 且该效应可持续 3~24 h。在坐骨神经慢性收缩引起的神经性疼痛模型中, NioIbu 减少了神经疾病引起的异常性疼痛和痛觉过敏。由

以上实验可知, 将 NSAIDs 包封到类脂囊泡中显著增强了药物功效并增加了抗伤害感受作用的持久性, 从而减少使用剂量, 因此也可以减少药物的副作用。

### 1.3 固体脂质纳米粒

固体脂质纳米粒 (solid lipid nanoparticle, SLN) 是一种内部油滴被固体脂质颗粒取代的 O/W 乳液, 其平均粒径范围介于 40~1 000 nm。SLN 一般由药物与质量分数为 0.1%~30% 的固体脂质和质量分数很小 (0.5%~5%) 的表面活性剂组成<sup>[21]</sup>。药物通常装载在脂质基质中, 脂质基质由无毒的表面活性剂包被, 并在室温和体温下呈固体剂型。与其他药物载体相比, SLN 具有生物相容性高、适用性广、控制药物释放和靶向功能等优势<sup>[22]</sup>。但作为纳米载体, SLN 仍然存在载药量低、药物析出、凝胶化的缺陷。Kumar 等<sup>[23]</sup>在多种合成条件下制备了布洛芬、酮洛芬、萘丁美酮的 SLN, 并在体外测试纳米载体的药物缓释能力。实验制备的 SLN 粒径为 (167±5) nm, 负载药物后尺寸略有增加, 在温度高达 60 °C 的水性悬浮液中具有较好的热稳定性, 说明制剂可以安全地在室温下保存; 另外, 体外 37 °C、PBS 缓冲液 (pH 7.4) 条件下还观察到药物可缓慢、稳定和持续地释放长达 6 d。

体内研究显示, 应用 SLN 的 NSAIDs 经局部给药均有明显的优势<sup>[24-25]</sup>。Bagde 等<sup>[26]</sup>采用热熔挤出技术制备了布洛芬固体脂质纳米粒 (IBU-SLN) 凝胶, 并进行大鼠爪子体内抗炎活性的研究。其制备的 IBU-SLN 粒径为 (60.2±4.81) nm, 包封率达 (90.41±3.46)%, 并在凝胶化后使用。进一步研究显示: IBU-SLN 凝胶组药物释放、皮肤透过量 and 爪子肿胀抑制率分别为 (84.37±4.65)%, (12.05±0.81)% 和 (40.17±2.41)%; 布洛芬凝胶对照组 (C-IBU-G) 则分别为 (50.11±0.57)%, (4.11±1.10)% 和 (20.08±3.23)%。实验结果证明热熔挤出技术为 SLN 的制造提供了简单高效的制备方法, 并在体内外实验中有效提高了药物性能和治疗效果。同样选择大鼠体内实验的 Kaur 等<sup>[27]</sup>制备并评估了双氯芬酸脂质纳米粒 (DIF-SLN) 皮肤局部给药效果。在该研究中, 作者报道了基于微乳化技术的热均化法制备的球形 SLN, 平均尺寸为

( $124.0 \pm 2.07$ ) nm, 药物渗透速率为 ( $6.30 \pm 0.09$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ , 累积渗透量为 ( $109.99 \pm 0.008$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$ , 保留在大鼠皮肤上的药物量达 ( $11.74 \pm 0.155$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$ 。DIF-SLN 可显著降低大鼠气囊模型的肉芽肿组织质量、体液量和白细胞数量。此外, 与传统乳膏相比, DIF-SLN 配方应用于大鼠足爪水肿模型和小鼠耳水肿模型后, 其对水肿的抑制率分别增加了 1.29 倍和 2.30 倍。作者认为 DIF-SLN 可能是有效治疗关节炎及相关炎症的潜在纳米制剂。此外, NSAIDs 与 SLN 结合后也可应用于静脉给药, 并在此基础上进一步修饰具有靶向 CD44 功能的硫酸软骨素<sup>[28]</sup>。SLN 纳米递送系统可提高药物皮肤渗透能力和药物生物利用度, 有效控制药物释放, 并且在表面修饰靶向给药后多方位改善药物对疾病的治疗效果。

#### 1.4 纳米结构脂质载体

纳米结构脂质载体 (nanostructured lipid carrier, NLC) 主要由固体脂质和液体脂质结合而成的第 2 代脂质纳米载体, 其粒径介于 10~500 nm<sup>[29]</sup>。NLC 具有较强的固定药物、防止颗粒结合、控制药物释放和增加渗透的能力, 其可以避免 SLN 合成后的凝胶化和脂质多态性导致药物泄漏和药物装载能力低等问题<sup>[30-31]</sup>。例如 Balguri 等<sup>[32]</sup> 制备了负载吲哚美辛 (IN) 的 SLN 和 NLC 以及壳聚糖氯化物 (CS) 修饰 IN 的 SLN, 分别简称为 IN-SLNs、IN-NLCs 和 IN-CS-SLNs, 并研究其在局部眼部递送中的潜在用途。实验测得 3 种制剂的粒径分别为 ( $226 \pm 5$ ), ( $227 \pm 11$ ) 和 ( $265 \pm 8$ ) nm; 包封率分别为 ( $81 \pm 0.9$ )%, ( $99.8 \pm 0.2$ )% 和 ( $91.5 \pm 3.2$ )%。与 SLN 制剂相比, 装载 IN 的 NLC 制剂具有更高的载药能力和包封效率, 因而眼组织中的 IN 含量更高。体内实验显示, NLC 制剂在所有测试的眼组织中均维持明显更高的药物浓度。

关节内注射 NSAIDs 是治疗颞下颌关节炎症的最有效的给药方式<sup>[33]</sup>。然而, 这种给药方式要求较高的给药频率, 并会引起疼痛从而降低患者的依从性, 基于此, Guilherme 等<sup>[34]</sup> 报道了一种用普朗尼克 F68 (P68) 表面活性剂优化的萘普生纳米结构脂质载体 (NLC-NPX) 用于颞下颌关节及外周炎症的治疗研究。实验通过加入表面活性剂制备了

更小尺寸和单分散分布的 NLC, 其 NPX 包封率高达 99.8%, 且在 25 °C 条件下表现出长达 1 年的稳定性。体外释放实验显示 NLC-NPX 相较于游离药物缓释时间延长 1 倍。大鼠体内模型实验同样显示使用 NLC-NPX 后, 药物直接且持续在关节部位释放, 有效降低白细胞和促炎性细胞因子的数量长达 1 周。作者得出结论, NLC-NPX 制剂在安全治疗颞下颌关节炎或其他关节炎性疼痛方面具有良好的前景。NLC 可实现对药物的可控释放, 使得药物长时间保持在有效的治疗浓度范围内, 进而改善治疗效果。除了常规的基于纳米颗粒的优势外, NLC 还具有更高的稳定性和载药率。但由于纳米颗粒在其他非靶器官/组织 (如肝脏、心脏、脾脏) 中的积累而产生毒性, 合成时宜选择具有良好生物相容性和生理性脂质进一步降低自身毒性, 从而促进 NLC 在生物医药领域的应用。

## 2 聚合物纳米载体

### 2.1 聚合物纳米粒

NSAIDs 在推荐剂量下对炎症的治疗通常表现出良好的效果, 但仍需提高其活性, 以便在较低剂量下获得预期的疗效, 从而更好地控制其剂量依赖性的不良反应。聚合物纳米粒属于尺寸范围在 1~1 000 nm 的胶态药物载体系统, 一般由无毒、可生物降解的合成或半合成高分子材料如聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA)、聚己内酯、壳聚糖、海藻酸钠等组成<sup>[35-36]</sup>。聚合物纳米粒可通过改变聚合物的组成来控制药物的释放, 并在药物直接接触到皮肤时减少对皮肤的刺激<sup>[37]</sup>。PLGA 纳米颗粒由于其生物可降解性、无毒性 and 可包封多种生物活性分子的能力, 是目前应用最广泛的经皮给药聚合物纳米粒载体。Jana 等<sup>[38]</sup> 制备了载有醋氯芬酸的壳聚糖-清蛋白纳米颗粒凝胶, 并在白化大鼠模型上研究了药物经皮递送和体内抗炎活性。实验显示, 已上市的醋氯芬酸药物释放只能维持 4 h, 而凝胶中负载醋氯芬酸的纳米系统的体外皮肤渗透持续了 8 h, 从而展示出更高的体内抗炎活性。此外 Takeuchi 等<sup>[39]</sup> 制备了含有 IN 小尺寸 (50 nm) PLGA 纳米颗粒, 并将其皮肤渗透性和皮肤内蓄积量与游离药物溶液进行对比, 结果显示

PLGA 显著降低了药物释放速率, 并改善了皮肤渗透性能。Assali 等<sup>[40]</sup>研究了负载地塞米松和双氯芬酸聚乳酸 (PLA) 纳米颗粒的制备、释放和体内抗炎活性。作者采用纳米沉淀技术制备了包载 2 种药物的 PLA 纳米颗粒, 颗粒呈单分散状态, 流体动力学直径由未包药的 210 nm 增加到 230 nm, 药物负载率达 66%; PLA 纳米粒极大地改善了 2 种药物的水溶性, 体外药物释放可长达 52 h, 释放后的双药可经酯酶水解快速分离, 水解程度在 1.5 h 后达到最大; 体内腹腔给药治疗 6 h 后, 纳米颗粒释放的双药与 2 种游离药物相比, 抗炎活性表现出协同作用, 对肿瘤坏死因子  $\alpha$  的抑制率更高。

NSAIDs 最常见的副作用发生在胃肠道, 借助于纳米递送系统可改善其口服生物利用度, 并可在制备成液体剂型后用于口服或肠胃外给药从而降低药物副作用。Lozoya-Agullo 等<sup>[41]</sup>使用 PLGA 聚合物开发含有布洛芬的聚合物纳米颗粒的新型口服控制释放 (CR) 药物制剂, 选用体外、原位和体内方法评估其作为 CR 制剂的性能。作者研究了 pH 为 1.2, 4.5, 6.8, 7.4 以及模拟胃肠道 5 个环境下的药物释放情况, 结果显示纳米颗粒在酸性介质 (pH 为 1.2 和 4.5) 中的释放未超过 5%, 在 pH 为 6.8 和 7.4 时布洛芬的释放量大于在酸性条件中的释放量, 呈明显 pH 依赖性释放, 说明药物的大多数释放发生在结肠条件下。实现在胃肠道末端 (回肠和结肠) 的药物最大释放也是 CR 制剂的目标。此外, 胃肠道模拟实验的结果还支持了所开发纳米载体的适用性, 这些纳米颗粒在 pH 为 1.2 和 4.5 环境下的低释放特性, 使布洛芬的胃和十二指肠副作用最小化。另外, 开发的纳米制剂能使胃肠道通过时间增加 200% 以上, 并且药物的血浆浓度 - 时间曲线同样也显示了口服布洛芬后的受控释放。通过合理设计制备的纳米载体可以控制药物释放部位和时间, 减轻对胃黏膜的损伤, 并且提高了药物的生物利用度, 综合提高了 NSAIDs 的治疗效果和安全性。

## 2.2 聚合物胶束

聚合物胶束是分散在液体中的胶体系统的亚微观聚集体, 通常具有核-壳结构, 其中内核由两亲物的疏水部分组成, 而核心被类似日冕包围区域由亲

水部分组成。胶束的形成是吸引力和排斥力之间相互平衡的过程, 当加入疏水性 NSAIDs 时, 药物可被包裹在疏水的内核, 从而改进药物的水溶性。聚合物胶束的制备相对简单, 通过选择聚合物大小、长度及比例从而实现胶束的精准调控。此外, 利用胶束易修饰的特性可在表面修饰靶向疾病部位的配体, 进一步提高药物在病灶部位的富集, 降低在非靶器官的无效保留, 进而降低药物的全身副作用并实现疾病的精准治疗。炎症和血管生成是关节炎发病和持续的 2 个关键因素, 基于此, Wang 等<sup>[42]</sup>选用载有 NSAIDs 的聚合物胶束并修饰靶向肽精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (Arg-Gly-Asp, RGD), 考察双药物组合能否实现靶向治疗和抑制血管生成, 从而增强药物对类风湿性关节炎的治疗效果。作者采用薄膜水化法, 制备甲氨蝶呤 (MTX) 聚合物胶束 (MTX-PMs)、尼美舒利 (NIM) 聚合物胶束 (NIM-PMs)、RGD 修饰的 MTX-PMs 和 NIM-PMs (R-MTX-PMs, R-NIM-PMs)。结果显示, 空白胶束 (PMs) 的粒径为  $(29.70 \pm 0.58)$  nm, 载药后 R-MTX-PMs 和 R-NIM-PMs 的粒径分别为  $(34.30 \pm 0.61)$  nm 和  $(60.20 \pm 3.21)$  nm, 药物包封率分别为  $(85.36 \pm 6.56)\%$  和  $(90.78 \pm 7.85)\%$ , 电势皆呈电中性。体外释放研究使用含 1% 吐温 80 的 PBS 作为透析介质, 采用透析方法研究了 MTX-PMs, NIM-PMs, R-MTX-PMs 和 R-NIM-PMs 的体外释放。与游离 MTX 和 NIM 相比, 所有胶束制剂均表现出持续释放特性, 2 种游离药物均在最初的 24 h 内迅速释放, 释放量高达约 85%; 96 h 后 MTX-PMs 和 R-MTX-PMs 释放量为 60%, NIM-PMs 和 R-NIM-PMs 释放量为 65%。在鸡胚绒毛尿囊膜实验中, 加入 R-MTX-PMs 和 R-NIM-PMs 的联合双药 (R-M/N-PMs) 组显示出对鸡胚血管的生成有抑制作用, 进一步显著增强了对类风湿性关节炎的治疗效果。实时荧光成像分析显示 RGD 增强了胶束的靶向能力并促进了它们在关节炎部位的保留。体内实验结果证明靶向给药降低了对动物肝脏和脾脏的损伤, 使得胶束主要聚集在踝关节, 从而降低了关节炎大鼠的全身毒性。研究人员将 2 种药物配制在聚合物胶束中, 采用大鼠关节炎模型, 每隔 1 d 静

脉注射给药, 结果显示该胶束不仅显著降低了 MTX 和 NIM 的剂量, 而且实现 2 种药物可同时注射的给药方法, 为潜在的临床应用提供了参考。

NSAIDs 在治疗中央神经系统障碍时通常很难通过血脑屏障, Karami 等<sup>[43]</sup>制备了萘普生磁性聚合物胶束并评价了其脑靶向递送效果。磁性聚合物胶束由磁性纳米颗粒、药物和两亲性共聚物制成, 根据尺寸不同分为 137 和 242 nm 这 2 种。由体内实验数据可见, 与游离药物相比, 负载萘普生的 2 种磁性聚合物胶束中药物在血液中的循环时间均延长, 在外加磁场作用下药物体内分布发生改变, 有效促进了药物的脑部递送。

### 2.3 树枝状聚合物

树枝状聚合物是像树一样的结构的人造大分子, 由分支的单体合成, 因此可以通过选择不同的结构、分支单元和表面官能团来精确控制分子的大小、形状、尺寸、密度、极性、柔韧性和溶解性<sup>[44]</sup>。树枝状聚合物的核心和支端均可连接官能团, 合理选择并修饰上不同的表面基团后, 将其作为 NSAIDs 药物递送的载体, 可显著增加药物负载量, 改善药物性能。基于其特殊的理化性质, 树枝状聚合物已被用于递送各种生物活性分子。Gorzkiwicz 等<sup>[45]</sup>将一种吡咯烷酮修饰的聚酰胺大分子聚合物作为抗炎药物 IN 的递送载体, 在体外考察纳米载体是否影响药物的抗炎活性。结果表明药物与树枝状聚合物的络合不会影响药物抑制 COX-1 和 COX-2 的酶促作用的能力, 且与游离药物相比, 该制剂抑制小鼠细胞产生炎性介质前列腺素的效果提升了 1.45 倍。Manikkath 等<sup>[46]</sup>研究了在多肽树枝状聚合物和低频超声单独和联合辅助下, 对酮洛芬经皮渗透效果的影响。作者合成并表征了带有不同电荷 (+4, +8 和 +16; 分别命名为 A4, A8 和 A16) 的多肽树枝状聚合物, 在动物模型白化病小鼠皮肤上进行了游离酮洛芬被动扩散、酮洛芬联合超声、酮洛芬-树枝状聚合物和酮洛芬-树枝状聚合物联合超声辅助多种方式的渗透性能研究。实验表明: 与单独体外药物被动扩散相比, 合成的多肽树枝状聚合物有效增加了酮洛芬的透皮渗透率, 其中, 酮洛芬-A16 树枝状聚合物的透皮渗透率增强了 3.25 倍, 协同超声辅助

后则增强了 1 369 倍。体内研究表明, 与被动扩散相比, 树枝状聚合物和超声辅助的药物渗透可实现更高的药物血浆浓度。酮洛芬-A8 树枝状聚合物通过透皮给药可达到与口服给药相同的血液药物浓度水平。另一项类似的研究也表明酮洛芬的多肽树枝状聚合物载药制剂与非侵入性方式(如离子电渗疗法)单独或结合使用时, 可以增加药物的皮肤渗透量, 达到临床标准浓度<sup>[47]</sup>。树枝状聚合物借助于表面的功能性基团可增加 NSAIDs 的负载量, 并改善药物的渗透性, 从而使药物的局部应用成为可能, 降低 NSAIDs 的全身暴露, 在不影响治疗效果的同时降低了药物的副作用。

## 3 无机纳米载体

### 3.1 介孔二氧化硅载体

在过去的十几年中, 介孔二氧化硅纳米颗粒(MSN)由于其独特的性能, 如较大的比表面积和孔体积, 可控的颗粒尺寸和良好的生物相容性而成为研究热点<sup>[48-49]</sup>。与其他多孔硅相比, MSN 具有更多的优势<sup>[50]</sup>: 1) 较大的比表面积和孔体积可实现更好的药物吸附和孔道装载; 2) 优良的中空结构和可调节的孔径能够更好地控制药物的负载和释放; 3) 表面易修饰, 用于可控靶向药物递送从而增强药物的治疗效果并降低毒性; 4) 材料安全、毒性低。MSN 可装载疏水性药物, 提高药物的利用率; 通过调节载体的孔结构、孔径和粒径, 实现药物的持续释放。此外, MSN 借助于其纳米尺寸和表面功能化的优势可构建成为有针对性的药物递送系统, 如表面功能化后可响应外界刺激实现孔洞的可控开关, 进一步靶向修饰后可特异性富集在目标部位。Peralta 等<sup>[51]</sup>报道了基于热响应性聚合物 PNIPAM-co-MPS 涂覆的磁性介孔二氧化硅核-壳纳米粒子(MMSN-PNIPAM-co-MPS)药物递送载体, 在磁性和温度条件下实现药物的靶向和可控释放。合成方法是在介孔二氧化硅表面上进一步包裹聚合物, 热敏的聚合物被当作控制孔内药物释放的开关, 之后选用抗炎药物 IBU 用于测试混合药物递送系统的性能。杂化后的纳米颗粒尺寸为 91 nm 左右, 比表面积为  $505 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ , 孔体积为  $0.29 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ , 同时具

有较高磁饱和度的磁特性,表明它们可以很容易地被外部磁场引导到目标部位。体外释放测试结果显示,温度为 25 °C 时聚合物链处于完全伸展的形式,处于对介孔封堵状态,限制 IBU 的释放,16 h 后药物释放率仅为 20%;当温度升至 40 °C 后,聚合物发生卷状收缩,孔道被打开,进而 16 h 药物释放率提高至 80%,且在不到 24 h 的时间内完全释放,证明合成的材料具有出色的温度控制释放特性。有趣的是, Lim 等<sup>[52]</sup> 同样选择 MSN 作为乙酰氨基酚和 IBU 药物载体,并在表面偶联荧光分子,随后涂上聚多巴胺 (PDA) 和氧化石墨烯 (GO) 层,称为 FMSNs@PDA@GO。这些纳米载体由于形成了整体的 PDA/GO 双层结构,可实现荧光成像、高载药量和药物可控释放。作者采用多种药物释放模型预测了药物释放动力学行为,在 pH 7.4 条件下药物缓慢释放,在弱酸条件下纳米表层结构和药物分子的相互作用力 ( $\pi$ - $\pi$  堆积和静电作用) 发生改变使得药物释放速率有所提高,作者认为该药物递送系统是一个潜在的递送平台,其药物的释放可由药物和纳米载体上修饰的功能分子之间的相互作用来控制。

### 3.2 金属有机框架载体

金属有机框架 (MOF) 是利用金属离子或团簇和有机物分子通过配位组装而成的纳米材料,其具有良好的孔隙结构、超高的比表面积和可调节的孔径等优点,被认为是一类很有应用前景的药物递送载体。NSAIDs 可通过表面吸附、孔隙包封、共价结合等方法负载于 MOF 中,达到减缓药物的释放,延长药物的体内循环,综合提高药物的利用率,减少给药频率的目的。钱国栋教授课题组做了一系列优秀的工作。通过 MOF 负载阴离子药物双氯芬酸钠 (DS),实现 pH 响应的药物递送<sup>[53]</sup>。作者采用溶剂热法合成纳米级阳离子多孔 MOF,命名为 ZJU-101。该阳离子 MOF 比表面积为  $561 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ , DS 负载量达  $0.55 \text{ g} \cdot \text{g}^{-1}$ 。在酸性条件下, PBS 与配位/游离的双氯芬酸的阴离子交换更加频繁,在炎症部位 (pH 5.4) DS 释放更快。根据实验数据预测,在 pH 为 5.4, 6.5 和 7.4 的 PBS 中,半数药物释放分别约需 15, 42 和 65 h,该释放时间比游离药物的半衰期 (2 h) 长得多。总的来说,该纳米材料毒

性低、载药量大,能选择性地在炎症弱酸部位释放并显著延长释放时间,具有很好的应用前景。除 pH 响应外,钱教授进一步研究了温度响应型 MOF,命名为 ZJU-801<sup>[54]</sup>。其可以成功地装载 DS,载药率为 41.7%。通过傅里叶红外光谱实验和理论模拟计算,推测药物与 MOF 之间发生强烈的  $\pi$ - $\pi$  共轭,极大地增强了构架与药物之间的相互作用,从而有效地避免了过早释放,减弱对正常组织的副作用。当温度升高时药物释放速率可发生数倍增加。此外,ZJU-801 的另一个不可忽视的优势是无需进行任何后续修饰,合成方法简单便捷。总的来说,这种具有良好生物相容性的药物递送系统可能是抗炎药物递送的潜在方式。前期钱国栋教授开发的在酸性条件下释放药物的 MOF 适合静脉给药,但在 NSAIDs 的口服制剂中并不适用。一般来说,口服药物需在酸性的胃周围环境中 (pH 2.0) 不吸收,而主要在肠道中 (pH 7.4) 被吸收。但很多口服药物稳定性和溶解度均不佳,且生物利用度低,易导致药物在胃内漏出或在胃肠道上部沉淀。基于此,该课题组设计了一种氮杂环有机配体合成的纳米载体 MOF,命名为 ZJU-802<sup>[55]</sup>。ZJU-802 具有高载药率 (约为 42%)、低细胞毒性和 pH 响应的性能。作者选用氮杂环固定 MOF 的表面孔隙,由此合成的 MOF 材料可与阴离子药物在酸性环境下由于氮的质子化作用产生更强的静电相互作用,从而避免了药物在酸性条件下的释放。相反,在中性条件下,氮位点的负电荷越多,对阴离子药物分子的排斥力越大,有利于药物在肠道中的释放。体外模拟结果显示,在 pH 2.0 时,DS 的提前释放可以忽略不计;而在 pH 7.4 时,DS 的释放速率是 pH 5.4 时的 3 倍左右,酸性越强,释放的 DS 越少。此外,DS@ZJU-802 中的 DS 在 pH 7.4 下的半衰期约为游离药物的 5 倍,可长达 10 h。该 MOF 在阴离子抗炎药的运载过程中表现了出色的 pH 响应性能,非常适合口服给药。鉴于一些 NSAIDs 如氟比洛芬、醋氯芬酸不溶于水的限制,拉瓦锡尔骨架系列材料 (MIL) 系列的 MOF 药物载体也引起了广泛关注<sup>[56-57]</sup>。这些 MOF 具有典型的纳米颗粒大小、高稳定性、高载药量和合适的释放速率,在药物递送系统中展现出巨大的

应用前景<sup>[58-60]</sup>。

#### 4 结语

NSAIDs 作为最常用的处方药之一, 在治疗疼痛、发烧和炎症方面发挥了重要作用, 但其副作用和药物自身的低溶解性和低渗透性限制了其药效的发挥。为了克服这些障碍, 研究人员开发了基于脂质体、SLN、NLC、类脂囊泡、聚合物颗粒和无机材料等新型纳米载体的药物递送系统。NSAIDs 纳米制剂的临床前研究结果显示, 纳米递送系统在增强药物的溶解度、生物利用度、活性和安全性方面有很大的潜力。与传统制剂相比, 许多纳米制剂能够减缓药物释放速率、延长药物血液循环时间、降低给药剂量, 并可在临床前模型中改善其药效学效应。部分载体可通过合理的设计, 实现内部环境 (pH、氧化还原) 响应或外部激发 (温度、近红外) 释放, 还可对表面进行修饰达到药物的靶向递送。

截至目前, 有学者认为 NLC 可能是最佳的 NSAIDs 纳米递送载体, 该药物递送载体可同时实现多种功能<sup>[61]</sup>。然而, NSAIDs 的纳米递送系统主要是通过提高溶解度和生物利用度、延长体内循环半衰期、靶向给药等优势进而减少胃肠道副作用和降低全身毒性, 但在从副作用发生机制上针对性地设计纳米载体从而从根本上降低 NSAIDs 不良反应 (胃肠道和心血管毒性) 的研究仍然缺乏。尽管在临床前研究中取得了良好的效果, 但将已开发的 NSAIDs 纳米制剂转化为临床研究的进展不尽如人意<sup>[62-63]</sup>。这可能是由于先进的 NSAIDs 递送载体价格昂贵、大规模生产能力不足、安全方面的困难以及监管不完善等方面的挑战限制了 NSAIDs 纳米制剂的临床转化。不过, 随着纳米药物递送系统领域的快速发展, 这些障碍有望在不久的将来会被一一克服, 实现 NSAIDs 纳米递送系统在临床中的成功应用。

#### [ 参考文献 ]

- [1] Garcia-Rayado G, Navarro M, Lanás A. NSAID induced gastrointestinal damage and designing GI-sparing NSAIDs[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2018, 11(10): 1031-1043.
- [2] Da Silveira L M, Fiorot A B, Xavier T P, et al. Drug-excipient compatibility assessment of solid formulations containing meloxicam[J/OL]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 112: 146-151[2020-05-29]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098717306437>. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.11.015.
- [3] Barua S, Mitragotri S. Challenges associated with penetration of nanoparticles across cell and tissue barriers: a review of current status and future prospects[J]. *Nano Today*, 2014, 9(2): 223-243.
- [4] Aftab S, Shah A, Nadhman A, et al. Nanomedicine: an effective tool in cancer therapy[J]. *Int J Pharm*, 2018, 540(1/2): 132-149.
- [5] Kabir E, Kumar V, Kim K H, et al. Environmental impacts of nanomaterials[J/OL]. *J Environ Manage*, 2018, 225: 261-271[2020-05-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30096714/>. DOI: 10.1016/j.jenvman.2018.07.087.
- [6] Hughes G A. Nanostructure-mediated drug delivery[J]. *Nanomedicine*, 2005, 1(1): 22-30.
- [7] Elsabahy M, Wooley K L. Design of polymeric nanoparticles for biomedical delivery applications[J]. *Chem Soc Rev*, 2012, 41(7): 2545-2561.
- [8] Al-Lawati H, Binkhathlan Z, Lavasanifar A. Nanomedicine for the effective and safe delivery of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review of preclinical research[J/OL]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2019, 142: 179-194[2020-05-29]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939641119304059>. DOI: 10.1016/j.ejpb.2019.06.025.
- [9] Ghosh S, Ghosh S, Sil P C. Role of nanostructures in improvising oral medicine[J/OL]. *Toxicol Rep*, 2019, 6: 358-368[2020-05-29]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214750019301337>. DOI: 10.1016/j.toxrep.2019.04.004.
- [10] Yue Q, Peng Y, Zhao Y, et al. Dual-targeting for brain-specific drug delivery: synthesis and biological evaluation[J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 426-434.
- [11] Kumar L, Verma S, Singh M, et al. Advanced drug delivery systems for transdermal delivery of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review[J]. *Curr Drug Deliv*, 2018, 15(8): 1087-1099.
- [12] Doan T V, Couet W, Olivier J C. Formulation and *in vitro* characterization of inhalable rifampicin-loaded PLGA microspheres

- for sustained lung delivery[J]. *Int J Pharm*, 2011, 414(1/2): 112–117.
- [13] Moghimipour E, Salami A, Monjezi M. Formulation and evaluation of liposomes for transdermal delivery of celecoxib[J/OL]. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*, 2015, 10(1): e17653[2020-05-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27747190/>. DOI: 10.17795/jjnpp-17653.
- [14] Sacha M, Faucon L, Hamon E, *et al.* Ex vivo transdermal absorption of a liposome formulation of diclofenac[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 111: 785–790[2020-05-29]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218352375>. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.079.
- [15] Joshny J, Vedha Hari B N, Ramya Devi D. Experimental optimization of lornoxicam liposomes for sustained topical delivery[J/OL]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 112: 38–51[2020-05-29]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098717305870>. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.10.032.
- [16] Pawar V A, Manjappa A S, Murumkar P R, *et al.* Drug-fortified liposomes as carriers for sustained release of NSAIDs: the concept and its validation in the animal model for the treatment of arthritis[J/OL]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 125: 11–22[2020-05-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30219410/>. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.09.009.
- [17] Neubert R H. Potentials of new nanocarriers for dermal and transdermal drug delivery[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 77(1): 1–2.
- [18] Cosco D, Celia C, Cilurzo F, *et al.* Colloidal carriers for the enhanced delivery through the skin[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2008, 5(7): 737–755.
- [19] Rinaldi F, Del Favero E, Rondelli V, *et al.* pH-sensitive niosomes: effects on cytotoxicity and on inflammation and pain in murine models[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2017, 32(1): 538–546.
- [20] Marzoli F, Marianecchi C, Rinaldi F, *et al.* Long-lasting, antinociceptive effects of pH-sensitive niosomes loaded with ibuprofen in acute and chronic models of pain[J/OL]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(2): 62[2020-05-29]. <https://www.mdpi.com/1999-4923/11/2/62>. DOI: 10.3390/pharmaceutics11020062.
- [21] Puglia C, Bonina F. Lipid nanoparticles as novel delivery systems for cosmetics and dermal pharmaceuticals[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, 9(4): 429–441.
- [22] Uner M. Preparation, characterization and physico-chemical properties of solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC): their benefits as colloidal drug carrier systems[J]. *Pharmazie*, 2006, 61(5): 375–386.
- [23] Kumar R, Singh A, Garg N, *et al.* Solid lipid nanoparticles for the controlled delivery of poorly water soluble non-steroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Ultrason Sonochem*, 2018, 40(Pt A): 686–696.
- [24] Dasgupta S, Ray S, Dey S, *et al.* Transdermal lipid nanocarriers: a potential delivery system for lornoxicam[J]. *Pharm Nanotechnol*, 2017, 5(1): 32–43.
- [25] Sharma A K, Sahoo P K, Majumdar D K, *et al.* Fabrication and evaluation of lipid nanoparticulates for ocular delivery of a COX-2 inhibitor[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(9): 3364–3373.
- [26] Bagde A, Patel K, Kutlehria S, *et al.* Formulation of topical ibuprofen solid lipid nanoparticle (SLN) gel using hot melt extrusion technique (HME) and determining its anti-inflammatory strength[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2019, 9(4): 816–827.
- [27] Kaur A, Goindi S, Katare O P. Formulation, characterisation and *in vivo* evaluation of lipid-based nanocarrier for topical delivery of diflunisal[J]. *J Microencapsul*, 2016, 33(5): 475–486.
- [28] Bishnoi M, Jain A, Hurkat P, *et al.* Aceclofenac-loaded chondroitin sulfate conjugated SLNs for effective management of osteoarthritis[J]. *J Drug Target*, 2014, 22(9): 805–812.
- [29] Fang C L, Al-Suwayeh S A, Fang J Y. Nanostructured lipid carriers (NLCs) for drug delivery and targeting[J]. *Recent Pat Nanotechnol*, 2013, 7(1): 41–55.
- [30] Wolf M, Klang V, Stojic T, *et al.* NLC versus nanoemulsions: effect on physiological skin parameters during regular *in vivo* application and impact on drug penetration[J]. *Int J Pharm*, 2018, 549(1/2): 343–351.
- [31] Muller R H, Shegokar R, Keck C M. 20 years of lipid nanoparticles (SLN and NLC): present state of development and industrial applications[J]. *Curr Drug Discov Technol*, 2011, 8(3): 207–227.
- [32] Balguri S P, Adelli G R, Majumdar S. Topical ophthalmic lipid nanoparticle formulations(SLN, NLC) of indomethacin for delivery to the posterior segment ocular tissues[J/OL]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, 109: 224–235[2020-05-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27747190/>.

- nml.nih.gov/27793755/. DOI: 10.1016/j.ejpb.2016.10.015.
- [33] Ouanounou A, Goldberg M, Haas D A. Pharmacotherapy in temporomandibular disorders: a review[J/OL]. *J Can Dent Assoc*, 2017, 83: h7[2020-05-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29513209/>.
- [34] Guilherme V A, Ribeiro L N M, Alcantara A C S, *et al.* Improved efficacy of naproxen-loaded NLC for temporomandibular joint administration[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 11160[2020-05-29]. <https://www.nature.com/articles/s41598-019-47486-w>. DOI: 10.1038/s41598-019-47486-w.
- [35] Palmer B C, Delouise L A. Nanoparticle-enabled transdermal drug delivery systems for enhanced dose control and tissue targeting[J/OL]. *Molecules*, 2016, 21(12): 1719[2020-05-29]. <https://www.mdpi.com/1420-3049/21/12/1719>. DOI: 10.3390/molecules21121719.
- [36] Pawar K R, Babu R J. Polymeric and lipid-based materials for topical nanoparticle delivery systems[J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2010, 27(5): 419–459.
- [37] Desai P, Patlolla R R, Singh M. Interaction of nanoparticles and cell-penetrating peptides with skin for transdermal drug delivery[J]. *Mol Membr Biol*, 2010, 27(7): 247–259.
- [38] Jana S, Manna S, Nayak A K, *et al.* Carbopol gel containing chitosan-egg albumin nanoparticles for transdermal aceclofenac delivery[J/OL]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2014, 114: 36–44[2020-05-29]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0927776513006139>. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2013.09.045.
- [39] Takeuchi I, Suzuki T, Makino K. Skin permeability and transdermal delivery route of 50-nm indomethacin-loaded PLGA nanoparticles[J/OL]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 159: 312–317[2020-05-29]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0927776517305192>. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.08.003.
- [40] Assali M, Shawahna R, Dayyeh S, *et al.* Dexamethasone-diclofenac loaded polylactide nanoparticles: preparation, release and anti-inflammatory activity[J/OL]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 122: 179–184[2020-05-29]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098718303105>. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.07.012.
- [41] Lozoya-Agullo I, Araujo F, Gonzalez-Alvarez I, *et al.* PLGA nanoparticles are effective to control the colonic release and absorption on ibuprofen[J/OL]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 115: 119–125[2020-05-29]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098717306759>. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.12.009.
- [42] Wang Y, Liu Z, Li T, *et al.* Enhanced therapeutic effect of RGD-modified polymeric micelles loaded with low-dose methotrexate and nimesulide on rheumatoid arthritis[J]. *Theranostics*, 2019, 9(3): 708–720.
- [43] Karami Z, Sadighian S, Rostamizadeh K, *et al.* Magnetic brain targeting of naproxen-loaded polymeric micelles: pharmacokinetics and biodistribution study[J/OL]. *Mater Sci Eng: C*, 2019, 100: 771–780[2020-05-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30948114/>. DOI: 10.1016/j.msec.2019.03.004.
- [44] Jain N K, Gupta U. Application of dendrimer-drug complexation in the enhancement of drug solubility and bioavailability[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, 4(8): 1035–1052.
- [45] Gorzkiewicz M, Janaszewska A, Ficker M, *et al.* Pyrrolidone-modified PAMAM dendrimers enhance anti-inflammatory potential of indomethacin *in vitro*[J/OL]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 181: 959–962[2020-05-29]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S092777651930462X>. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.06.056.
- [46] Manikkath J, Hegde A R, Kalthur G, *et al.* Influence of peptide dendrimers and sonophoresis on the transdermal delivery of ketoprofen[J]. *Int J Pharm*, 2017, 521(1/2): 110–119.
- [47] Hegde A R, Rewatkar P V, Manikkath J, *et al.* Peptide dendrimer-conjugates of ketoprofen: synthesis and *ex vivo* and *in vivo* evaluations of passive diffusion, sonophoresis and iontophoresis for skin delivery[J/OL]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 102: 237–249[2020-05-29]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098717301422>. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.03.009.
- [48] Kilpelainen M, Riikonen J, Vlasova M A, *et al.* *In vivo* delivery of a peptide, ghrelin antagonist, with mesoporous silicon microparticles[J]. *J Controlled Release*, 2009, 137(2): 166–170.
- [49] Wang Y, Zhao Q, Hu Y, *et al.* Ordered nanoporous silica as carriers for improved delivery of water insoluble drugs: a comparative study between three dimensional and two dimensional macroporous silica[J/OL]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8: 4015–4031[2020-05-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24174875/>. DOI: 10.2147/IJN.S52605.
- [50] Pu X, Li J, Qiao P, *et al.* Mesoporous silica nanoparticles as

- a prospective and promising approach for drug delivery and biomedical applications[J]. *Curr Cancer Drug Tar*, 2019, 19(4): 285–295.
- [51] Peralta M E, Jadhav S A, Magnacca G, *et al.* Synthesis and *in vitro* testing of thermoresponsive polymer-grafted core-shell magnetic mesoporous silica nanoparticles for efficient controlled and targeted drug delivery[J/OL]. *J Colloid Interface Sci*, 2019, 544: 198–205[2020-05-29]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021979719302693>. DOI: 10.1016/j.jcis.2019.02.086.
- [52] Lim E B, Vy T A, Lee S W. Comparative release kinetics of small drugs (ibuprofen and acetaminophen) from multifunctional mesoporous silica nanoparticles[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(10): 2096–2106.
- [53] Yang Y, Hu Q, Zhang Q, *et al.* A large capacity cationic metal-organic framework nanocarrier for physiological pH responsive drug delivery[J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(8): 2782–2786.
- [54] Jiang K, Zhang L, Hu Q, *et al.* Thermal stimuli-triggered drug release from a biocompatible porous metal-organic framework[J]. *Chemistry*, 2017, 23(42): 10215–10221.
- [55] Jiang K, Zhang L, Hu Q, *et al.* A zirconium-based metal-organic framework with encapsulated anionic drug for uncommonly controlled oral drug delivery[J/OL]. *Micropor Mesopor Mat*, 2019, 275: 229–234[2020-05-29]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1387181118304712>. DOI: 10.1016/j.micromeso.2018.08.030.
- [56] Al Haydar M, Abid H R, Sunderland B, *et al.* Metal organic frameworks as a drug delivery system for flurbiprofen[J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 11: 2685–2695[2020-05-29]. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S145716>.
- [57] Al Haydar M, Abid H R, Sunderland B, *et al.* Multimetal organic frameworks as drug carriers: aceclofenac as a drug candidate[J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 23–35[2020-05-29]. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S182983>.
- [58] Cai W, Wang J, Chu C, *et al.* Metal-organic framework-based stimuli-responsive systems for drug delivery[J/OL]. *Adv Sci*, 2019, 6(1): 1801526[2020-05-29]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/advs.201801526>.
- [59] Orellana-Tavara C, Baxter E F, Tian T, *et al.* Amorphous metal-organic frameworks for drug delivery[J]. *Chem Commun*, 2015, 51(73): 13878–13881.
- [60] He C, Liu D, Lin W. Nanomedicine applications of hybrid nanomaterials built from metal-ligand coordination bonds: nanoscale metal-organic frameworks and nanoscale coordination polymers[J]. *Chem Rev*, 2015, 115(19): 11079–11108.
- [61] Badri W, Miladi K, Nazari Q A, *et al.* Encapsulation of NSAIDs for inflammation management: overview, progress, challenges and prospects[J]. *Int J Pharm*, 2016, 515(1/2): 757–773.
- [62] Youn Y S, Bae Y H. Perspectives on the past, present, and future of cancer nanomedicine[J/OL]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2018, 130: 3–11[2020-05-29]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169409X1830111X>. DOI: 10.1016/j.addr.2018.05.008.
- [63] Al-Lawati H, Aliabadi H M, Makhmalzadeh B S, *et al.* Nanomedicine for immunosuppressive therapy: achievements in pre-clinical and clinical research[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2018, 15(4): 397–418.



**【专家介绍】**刘刚: 博士, 教授, 国家杰出青年基金(2019)和优秀青年基金(2014)获得者。万人计划青年拔尖人才、教育部新世纪人才、福建省科技创新领军人才、中国生物医学工程学会理事、中国生物材料学会理事、中华医学会放射学分会分子影像学组副组长。

刘刚教授长期致力于分子影像探针及药物递送载体系统研发。近5年作为通讯作者在JCR一区主流期刊如PNAS, *Nat Commun*, *Sci Adv*, *JACS*, *Adv Mater*等杂志发表论文70余篇(影响因子高于10的论文50余篇)并连续入选科睿唯安(Clarivate)全球“高被引科学家”榜单。参编全国高校规划教材5部、英文专著14部。获得国家专利授权10余项,部分原创技术进行了企业技术转移及临床转化并获国家或省级科技奖5项。