



≡ 超声介导 药物靶向递送系统

Ultrasound-introduced Drug
Targeted Delivery System

赵应征 主编
鲁翠涛 李校堃 白骅 副主编



化学工业出版社
生物·医药出版分社

超声介导药物靶向递送系统

Ultrasound-introduced Drug Targeted Delivery System

赵应征 主编

鲁翠涛 李校堃 白 骅 副主编



化学工业出版社
生物·医药出版分社

· 北京 ·

本书共分十章，系统地讲述了靶向给药系统、含气微泡的概述、含气微泡的声学基础、含气微泡的发展、含气微泡的分类和制备、含气微泡体内动力学过程、靶向含气微泡的制备和治疗方式、含气微泡的临床应用、含气微泡递送系统的应用、研究中若干问题探讨等内容。全书内容翔实、丰富，具有较强的理论性、科学性、实践性。

本书可供从事药物靶向研究的人员阅读、学习参考，也可供各高等院校相关专业学生学习阅读。

图书在版编目 (CIP) 数据

超声介导药物靶向递送系统/赵应征主编. —北京:
化学工业出版社, 2010. 5
ISBN 978-7-122-08013-4

I. 超… II. 赵… III. 投药法 IV. R452

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 049546 号

责任编辑: 杨燕玲 孙小芳

文字编辑: 李 瑾

责任校对: 宋 夏

装帧设计: 韩 飞

出版发行: 化学工业出版社 生物·医药出版分社

(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 装: 三河市延风印装厂

720mm×1000mm 1/16 印张 11 字数 181 千字 2010 年 7 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888(传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 29.00 元

版权所有 违者必究

此为试读, 需要完整PDF请访问: www.cip.com.cn

主 编：赵应征

副 主 编：鲁翠涛 李校堃 白 骅

编写人员：赵应征 鲁翠涛 李校堃 白 骅

高慧升 周志彩 田吉来 金义光

杜丽娜 王海彬 曹金全 刘晓宇

靳 卓 唐琴琴 徐艳艳

审 校：叶发青 金利泰 林绍强

顾 问：梅兴国 瞿 佳

序

近 20 年来随着材料学、分子生物学和临床医学相关技术的快速发展，带动了药剂学新技术和新产品的研发热潮。高科技、高附加值的药物新制剂产品不仅融会了多学科的现代技术，更体现了“以人为本”的医学治疗理念。因此目前对药物新剂型的研究不仅是药剂学家的工作，更集中了材料科学、分子生物学、临床医学、药理学、物理化学等多学科的科技人员的集体智慧，各国对药物新制剂研究的经费投入成倍增长。药物新制剂的研究方向已从速度性控释、方向性控释发展到生理节律释放、自调式智能释放、个体化控制释药等系统，越来越多的新剂型和新技术应用于药物制剂研发中，药物制剂的快速发展时期已经到来了。

相对于新化学实体而言，药物制剂的研发具有周期短、风险小、成本回收快的特点，已经成为新药研发机构进行药物创新的重要选择。近年来，新材料、新技术、新设备研究领域的飞速发展，有力地推动了药物制剂前进的步伐，使其正在成为医药领域中日益重要的一支力量，相关研究进展也引起业界的强烈关注。“给药系统研究的重要性等同于药物发现”这一观点已经成为国内外政府和专家们的共识。21 世纪的药物研发正迈入新制剂时代，新型药物传递系统的研发已成为新药创制的一个重要内容。

当今世界医药研发市场，开发成功 1 个上市的新化合物实体平均约需花费 10~12 年，耗用资金约 6~8 亿美元。除非该新药是“重金矿”（大多数新药则不是），销售峰值难以超过 10 亿美元/年。而开发一个现有药物新制剂，只需 5000 万美元和 3~6 年的时间，销售峰值就可达 3~5 亿美元/年。剂型创新一方面可以更好地满足临床用药需要，另一方面也给企业带来活力，带来市场，带来可观的经济效益。国外不少制药企业，把新剂型的开发利用作为重点发展方向，如 Merck、BMS、Ciba、Glaxo、Alza、Key 等公司纷纷开发新剂型产品，抢占国际市场，近年新剂型产品销售额已突破 300 亿美元。

我国目前药物释放技术等研究水平与发达国家存在较大差距，远远不能满足国内市场需求，因此我国每年还要花费大量经费用于进口价格昂贵的制剂产品。尽管目前我国医药工业产品数量位居世界前列，但所有的制药企业

都加在一起，其市场规模和产值大约只相当于全球排名第二的葛兰素史克公司，其主要原因之一是制剂水平低，导致药品附加值低、市场竞争力弱和经济效益差。

目前我国能生产 3500 多个品种的产品，美国是我国的 43 倍，日本是我国的 12.6 倍；发达国家一个原料药有 10 种以上制剂或剂型，大多拥有剂型的自主知识产权，而我国一个原料药一般仅有 2~3 种制剂，拥有自主知识产权的较少；国际上制剂与原料药销售价格比为 10:1，而我国约 3:1。制剂比原料药附加值高，新剂型制剂附加值更高，是常规制剂的 10~50 倍不等。

中国制药企业能够进行高技术开发研究的很少，即使能够进行高技术开发研究，企业科研投入也比较少，有些企业对研发的重要性认识不足，或过分依赖仿制、引进，缺乏二次开发的能力。数据显示，目前我国企业生产的化学药品 97% 为仿制药。长期的仿制方式虽然节约了研制新产品的大量资金，但企业形成了“多快好省”的仿制体制，缺乏创新的动力和压力。近年来随着环保成本上升、人民币升值、出口退税调整等各项因素的出现，中国医药企业面临问题越来越多。

世界范围内的医药竞争日益白热化，在这种发展趋势影响下，中国医药企业迫切需要从“比较优势”转向“竞争优势”，从“降低产品制造成本”转向“提高产品附加价值”，在旧有产品量价齐跌之前尽快推出新制剂产品以替代老产品，通过制剂转型，打通了产业链，提升了企业的盈利能力，增强企业在国内外市场中的竞争能力。

中国医药企业已经形成了较大的原料药生产规模，今后企业发展方向应以制剂创新为主。企业药物研发观念从重视原料药创新改为重视给药途径和递送系统创新，因为在降低风险和增加效益方面后者比前者更有保证。原料和制剂的仿制不应是我们最终的目标，只有加大制剂创新的力度，才能使中国医药企业真正走向世界。

创新剂型的开发和利用在医药工业和医疗卫生实践中发挥着越来越重要的作用，一个新剂型的开发能为医药企业赢得市场、获得声誉和赚取效益。为了有效提升我国制药领域的综合水平和促进我国医药战略产业的发展，我国目前已重视加强具有自主知识产权的药物制剂及释药技术的建设。国家自然科学基金委员会将剂型研究置于药学科学发展的优先资助领域，国家科技部、国家新药基金委员会已把发展药物制剂研究作为新药开发和重点攻关的重要组成部分，中药剂型改革已列为国家中药现代化的核心内容。新剂型研究目前已成为高科技多学科密集的系统工程，需要多学科相互渗透融

合。近些年来，临床诊断仪器、电子材料、生物技术等领域的快速发展为新剂型研究开发带来了新的机遇。

《超声介导药物靶向递送系统》的编写正是基于我国对制剂新技术和新剂型发展的迫切需要，针对最新发展的超声介导的靶向药物递送系统进行全面整理和阐述，内容涉及靶向给药系统概述、含气微泡的历史发展、超声造影成像技术、含气微泡的声学基础、含气微泡的分类和制备、质量控制指标、体内动力学过程、靶向含气微泡的制备、含气微泡的临床应用、含气微泡作为药物递送系统的应用等，并对现有研究中存在的一些问题进行了深入探讨。通过本书的介绍，医药界同仁们可以了解目前超声介导药物治疗的整体发展状况，探讨将超声等临床诊断的先进技术融合到制剂研究和开发中，以提高药物治疗的靶向性、安全性和有效性。

希望本书能够起到抛砖引玉的作用，促使更多学者致力于药物制剂新技术和新剂型研究，共同为我国高端制剂技术发展作出努力。

梅兴国
2010年5月

前言

超声波是一种波动形式，具有较好的穿透能力。同时超声波也是一种能量形式，当达到一定剂量的超声波在生物体系内传输时，可以引起生物体系的功能或结构发生变化，从而进行疾病的诊断。超声最初应用于医学诊断，相对于其他医学影像诊断技术，如磁共振、X光等，超声诊断具有许多优点。例如诊断超声影像不但能发现腹部脏器的病变情况，而且可以连贯地、动态地观察脏器的运动和功能，追踪病变、显示立体变化，而不受其成像分层的限制。此外，超声诊断费用较低，设备易于移动，没有辐射。

最初应用的超声诊断影像清晰度和分辨率较差，在经历了20多年的缓慢进展后一种含气微泡（microbubbles）的出现改变了这种局面，这种空心囊泡作为超声影像增强剂（ultrasound contrast agent，超声造影剂）使超声图像对比分辨力显著提高，推动了现代超声影像技术在临床诊断中的应用。目前该技术广泛应用于心血管系统的血流灌注的测定和肝脏、肾脏、脾脏等实质器官的重大疾病的诊断与鉴别。由于超音波具有实时的特性，可进行动态检查，因此超声影像技术逐渐成为各科疾患的重要诊察手段。

尽管目前含气微泡作为超声造影剂已成为医学超声诊断不可缺少的工具，但是其真正的应用潜力将体现在作为药物递送系统应用于临床治疗。目前利用含气微泡携带药物发挥治疗作用的研究备受关注。由于含气微泡平均直径小于红细胞，能够自由运行于微循环中，几乎所有心血管系统疾病的治疗药物都可以应用该载体。又由于含气微泡可以在超声作用下爆破产生空化效应，因此利用含气微泡携带治疗药物或基因进行无创性治疗和靶向药物递送，已成为药物新制剂和新技术的重要研究方向之一。目前该领域研究较多的有血管内溶栓，基因定位转染或递送，抗肿瘤靶向递送等，已经取得了不少积极的成果。随着新材料的应用和分子影像学的迅速发展，靶向性含气微泡将成为一种新型药物递送系统，为恶性肿瘤、心肌缺血等心血管重大疾病的治疗带来革命性的突破。

本书结合笔者多年工作基础，通过含气微泡的概述、声学基础、发展过程、分类和制备方法、体内动力学过程、靶向含气微泡的制备和治疗方式、临床应用等内容介绍，力求全面、系统地反映国内外超声靶向递送系统的研

究成果和最新进展。希望本书能给有志于超声介导靶向制剂研究和开发的同仁以启迪。尽管我们做了较大努力，力图本书内容新颖、系统、全面、实用，由于编者水平有限，难免存在问题和不足，期待读者批评指正。本书的编写和出版得到温州医学院和浙江海正药业股份有限公司的大力支持，在此深表谢意。对书中引用的其他研究者的资料，在此也表示衷心的感谢。

赵应征
2010年5月

目 录

第一章 靶向给药系统

第一节 靶向给药系统概述	1
一、概念	1
二、特点	2
三、理想靶向给药系统的要求	2
第二节 靶向给药系统的分类和靶向性评价	3
一、传统分类	3
二、其他分类	4
三、靶向性评价	6
第三节 常用靶向性修饰剂	6
一、叶酸	6
二、半乳糖	7
三、穿膜肽	8
四、转铁蛋白-转铁蛋白受体系统	9
五、Arg-Gly-Asp 肽	10
六、凝集素	11
七、生物素-亲和素系统	11
第四节 靶向给药系统的载体	12
一、脂质体	12
二、微粒	18
三、树状大分子	23
四、纳米粒	27
五、靶向乳剂	29
六、大分子载体系统	30

第一节	作为造影剂的含气微泡	31
第二节	超声造影成像概述	33
第三节	造影剂使用和造影声像图分析	36
一、	造影剂的使用	36
二、	造影声像图分析	36
三、	发展趋势	37

第一节	含气微泡散射作用原理	38
一、	理想(无包膜)含气微泡共振频率和散射截面积	38
二、	包膜含气微泡的共振频率与散射截面积	38
三、	具有一定尺寸分布的含气微泡的散射能量	39
四、	含气微泡超声散射强度	40
五、	含气微泡后散射强度与压力的关系	40
六、	含气微泡的声学特征	41
第二节	含气微泡的空化效应和声孔化效应基础	42
一、	球面超声波	43
二、	超声和微泡的相互作用	43
第三节	影响含气微泡超声散射强度的主要因素	48
一、	含气微泡的粒径及分布	48
二、	含气微泡浓度	49
三、	含气微泡成膜材料	52
四、	声场压力	53

一、	第一代微泡超声造影剂	56
二、	第二代含气微泡	56

三、第三代含气微泡	57
四、纳米级含气微泡	58
五、国内造影剂研究进展	60

第五章 含气微泡的分类和制备

一、含气微泡的分类	63
二、含气微泡的制备方法	63
三、含气微泡处方筛选和制备工艺优化方法	65
四、含气微泡的主要质量控制指标	79
五、含气脂质微泡的形成理论和成型机理	82

第六章 含气微泡体内动力学过程

一、氟烷气体微泡体内的溶解速率	88
二、氟烷气体微泡体内粒径变化过程	90
三、氟烷气体的选择	93
四、理论预测和实际结果之间误差的解释	93
五、体内动力学定量模型	94
六、含气微泡的血流动力学特征	95

第七章 靶向含气微泡的制备

第一节 靶向含气微泡要求	98
第二节 靶向含气微泡的制备	98
一、直接连接法	99
二、利用锚着残基连接法	99
三、Hybrid 方法	100
四、免疫化学固定法	100
第三节 含气微泡实现靶向治疗的方式	102
一、破坏毛细血管壁到达靶部位或直接破坏靶组织	102

二、直接通过毛细血管壁到达靶部位	103
三、靶向结合大血管壁	104
第四节 新型靶向含气微泡	105
一、长循环靶向含气微泡	105
二、热敏性含气微泡	105
三、磁性靶向含气微泡	106

第八章 含气微泡的临床应用

第一节 作为超声造影剂	108
一、心肌造影	109
二、炎症的造影	109
三、肝脏谐波超声造影	109
四、肾脏的超声造影	110
五、脾脏超声造影	110
六、淋巴管超声造影	110
七、三维造影	111
八、血管造影	111
九、体腔显影	112
十、肿瘤组织的造影诊断	112
第二节 单独作为治疗制剂	113
一、治疗机制	114
二、溶栓治疗	115
三、肿瘤治疗	118
四、载氧型代血浆	120

第九章 含气微泡递送系统的应用

一、溶栓药物的递送系统	122
二、抗肿瘤药物的递送系统	126

三、炎症药物的递送系统·····	129
四、治疗基因的递送系统·····	130

第十章 研究中若干问题探讨

第一节 体内基因靶向递送技术的可行性·····	134
第二节 含气微泡增强基因转染机理的探索·····	140
一、问题的产生和目前对超声造影剂微泡递送基因机理的认识·····	140
二、纳米泡的发现和设想产生·····	141
三、新认识的阐述·····	142
四、三个要素·····	144
五、体内外基因转染率存在差异的分析和解释·····	144
六、体内基因转染的一些建议·····	145
第三节 含气微泡的载药规律的探索·····	146
第四节 含气微泡靶向传输的机制·····	149
第五节 基因治疗的实施方案·····	150

参考文献

第一章 靶向给药系统

第一节 靶向给药系统概述

一、概念

1960年以后药物制剂设备和工艺技术得到飞速发展，药物制剂逐步从传统单一的剂型和工艺方法发展成为融合多学科的理论和实践并重的技术学科，逐步形成了现代药物制剂模式。随着人们对药物制剂在体内作用机制和靶点研究的深入，现代药物制剂发展从时间上可以分为多个阶段。虽然研究者对不同阶段有各自的描述方法，但各个阶段的发展实际上是连续和相互重合的，不能人为的截然区分。根据药剂学研究者的共识，现代药物制剂发展的四个阶段主要如下。

第一阶段：包括传统片剂、胶囊、注射剂等。

第二阶段：又称为第一代药物传递系统（drug delivery system, DDS），主要指缓控释制剂、肠溶制剂。

第三阶段：又称为第二代 DDS，主要指器官或组织靶向分布制剂，包括微球、微囊、脂质体、纳米粒等。

第四阶段：又称为第三代 DDS，主要指细胞水平靶向分布的制剂。

目前所说的靶向给药系统（targeting drug delivery system, TDDS）亦称靶向制剂，主要指第二代和第三代 DDS，系利用载体使药物通过局部给药或全身血液循环时能够选择性地浓集定位于靶组织（target tissue）、靶器官（target organ）、靶细胞（target cell）或细胞内结构的给药系统。

靶向给药系统按照所递送的药物到达靶部位的精度分为四个级别：一是特异性地分布于特定的靶器官；二是靶向于器官的特殊部位（如病变组织）；三是靶向于病变细胞；四是靶向于病变细胞内的特殊

结构。

二、特点

靶向给药系统的最重要特点是能够实现药物在靶部位的浓集并产生治疗作用，所以典型的靶向给药系统包含三种元素，即药物、递送载体、靶向识别物质或机制。目前成功地运用于药物在体内的靶向递送载体有生物相容性聚合物、微囊、微球、细胞、纳米粒和脂质体等。靶向识别物质主要包括一些内源或外源性的蛋白质、多肽、多糖、糖蛋白等，靶向识别可以发生在器官水平、特定器官的特定分子水平，甚至发生在一些细胞的个别典型组成部分上，如细胞表面抗原等。靶向识别机制主要包括物理、化学、生物学机制。

靶向给药系统可以解决药物在其他制剂给药时遇到的问题，包括：药剂学方面的药物稳定性低或溶解度小；生物药剂学方面的药物生物利用度低或生物稳定性（酶、pH 值等）差；药物动力学方面的药物半衰期短、分布面广而缺乏特异性；临床方面的药物治疗指数低、存在解剖屏障或细胞屏障等。

靶向给药系统的给药可以实现药物在靶标部位的浓集，从而解决许多全身给药产生的问题，诸如：药物分布于全身部位；药物对局部病灶缺乏特异性；大剂量的全身给药才能实现病灶局部的高浓度；药物高剂量引起的全身毒性和其他副反应等。因此，靶向给药系统有利于提高药物疗效，降低毒副作用，提高药品的安全性、有效性、可靠性，增加患者的顺应性。

三、理想靶向给药系统的要求

靶向给药系统不仅要求药物到达特定部位的靶组织、靶器官、靶细胞甚至细胞内的结构，而且要求有一定浓度的药物要滞留相当时间，以便发挥药效，而载体应无遗留的毒副作用。因此，理想的靶向给药系统应具备三个要素：定位浓集、控制释药、载体无毒且可生物降解。目前靶向给药系统已广泛应用于肿瘤治疗、基因治疗、定位释药、蛋白和多肽类药物的研究中。

第二节 靶向给药系统的分类和靶向性评价

一、传统分类

在靶向给药系统的分类上,存在着很多种分类方法,传统的分类方法是根据药物载体靶向聚集的机制不同,将靶向给药系统分为三类:被动靶向给药系统、主动靶向给药系统和物理化学靶向给药系统。

(一) 被动靶向给药系统

被动靶向给药系统(passive targeting drug delivery system)又称自然靶向给药系统,是指载药微粒被单核-巨噬细胞系统的巨噬细胞(尤其是肝的Kupffer细胞)摄取,通过正常生理过程运送至肝、脾等器官。被动靶向的微粒经静脉注射后,在体内的分布首先取决于微粒的粒径大小。一般大于 $7\mu\text{m}$ 的微粒通常被肺的最小毛细血管床以机械滤过方式截留,被单核白细胞摄取进入肺组织或肺气泡。小于 $7\mu\text{m}$ 时一般被肝、脾中的巨噬细胞摄取,200~400nm的纳米粒集中于肝后迅速被肝清除,小于10nm的纳米粒则缓慢积聚于骨髓。除粒径外,微粒表面性质对分布也起着重要作用。

单核-巨噬细胞系统对微粒的摄取主要是由微粒吸附血液中的调理素和巨噬细胞上有关受体完成的。吸附调理素的微粒黏附在巨噬细胞表面,然后通过内在的生化作用(内吞、融合等)被巨噬细胞摄取。微粒的粒径及其表面性质决定了吸附哪种调理素成分及其吸附的程度,也就决定了吞噬的途径和机制。

(二) 主动靶向给药系统

主动靶向给药系统(active targeting drug delivery system)是应用修饰后的药物载体,将药物定向地运送到靶区浓集发挥药效。主动靶向给药系统有多种形式,有的载药微粒经表面修饰后,不被巨噬细胞识别;有的连接有特定的配体可与靶细胞的受体结合;有的连接单克隆抗体成为免疫微粒,载药微粒通过这些方法避免被巨噬细胞摄取,防止在肝内浓集,改变其在体内的自然分布而到达特定的靶部位。此外,亦有将药物修饰成前体药物形成主动靶向给药系统,这些前体惰性药物在特定靶区被激活发挥作用。一般微粒要通过主动