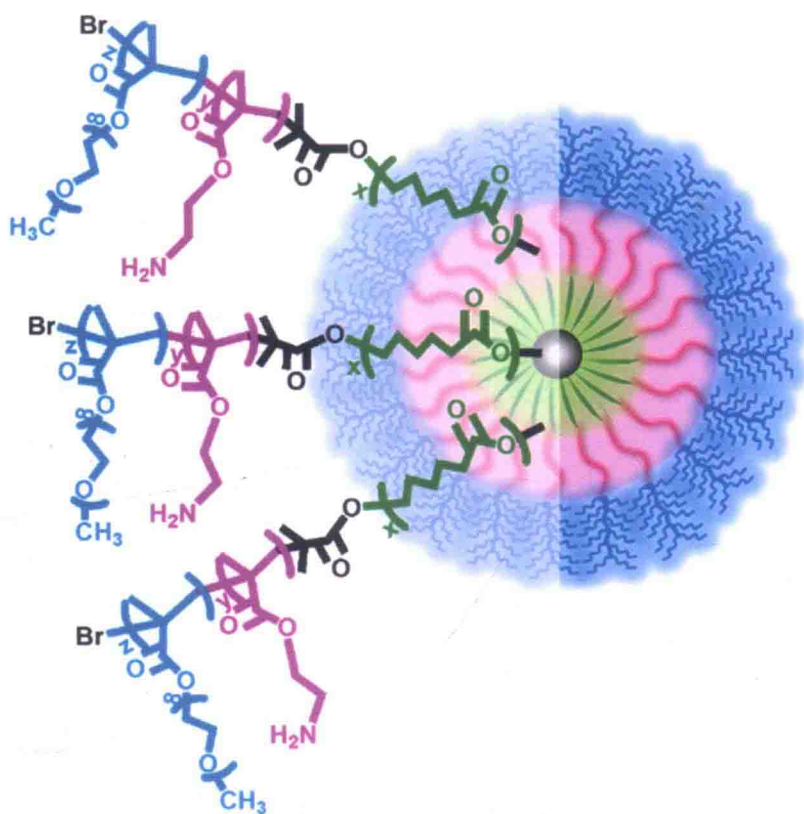


pH 响应聚合物胶束递送体系设计和构效关系

章莉娟 林文静 郭新东 杨友强 著



科学出版社

pH 响应聚合物胶束递送体系设计 和构效关系

章莉娟 林文静 郭新东 杨友强 著

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书是一部关于 pH 响应聚合物胶束药物递送体系设计和构效关系研究成果的专著。全书共 8 章。在概述了新型药物递送体系和刺激响应型聚合物胶束递送体系的研究进展、聚合物胶束递送体系评价手段和构效关系研究思路的基础上,系统总结了作者所在研究团队近年来在 pH 响应聚合物及其胶束体系用于口服、抗癌和基因等药物递送的设计、制备和构效关系的研究成果。这些成果为智能响应型聚合物药物递送体系的开发和应用提供理论基础和大量实验数据,也将推动药物递送体系的设计、筛选、合成、加工过程的科学化、系统化和模型化。

本书可供化学、化工、制药、生物、材料等学科的科研人员,以及高等院校相关专业的师生参考。

图书在版编目(CIP)数据

pH 响应聚合物胶束递送体系设计和构效关系 / 章莉娟等著. —北京: 科学出版社, 2018.6

ISBN 978-7-03-057871-6

I. ①p… II. ①章… III. ①聚合物—胶束—应用—药物—辅助材料—研究 α 药物—传递—研究 IV. ①TQ460

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 126532 号

责任编辑: 朱 丽 李明楠 高 微 / 责任校对: 彭珍珍

责任印制: 张 伟 / 封面设计: 耕者设计工作室

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京九州迅驰传媒文化有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018 年 6 月第 一 版 开本: 720×1000 1/16

2018 年 6 月第一次印刷 印张: 24 3/4

字数: 496 000

定价: 138.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

序

疾病治疗一直备受全社会的关注和重视。随着社会的发展和医疗科技水平的提高,各种先进的药物不断被开发;然而,传统给药方式越来越难以满足现代药物递送的需要,存在疗效低、不良反应大、长期频繁给药、耐药性等问题。近几十年来,新型药物递送体系的出现和发展极大地促进了药物成分的高效利用。与传统制剂相比,新型药物递送体系可以提高药物的稳定性,增加药物的吸收,减小药物的毒副作用,改善药物的体内分布特征,提高治疗效果或改善患者用药的顺应性等,实现安全、有效、稳定、靶向、用药方便等目的,对新药的研发起着重要的推动作用。新材料和纳米技术也为新型递送体系的发展提供了更多可供选择的药用辅料和制备技术。

研究者在如何利用新型药物递送体系(特别是智能纳米药物递送体系)提高疾病治疗效果方面做了大量的研究工作,研究开发了多种形式的智能纳米药物递送体系,包括聚合物胶束、无机纳米粒子、脂质体、凝胶、纳米囊、微针、树形聚合物及聚合物前药等,在载体材料和剂型设计、开发,以及相关理论研究和制备技术等方面都得到了迅速发展。例如,通过物理增溶、化学键键合等方式,改变给药方式,提高药物的溶解性和化学稳定性;修饰具有目标病患部位特异性识别功能的物质或基团,实现对药物的靶向递送和控制释放;感知并有效响应人体正常组织和病变组织的生理环境差异,控制药物的释放;协同包载药物和成像剂,实现药物递送可视化和诊疗一体化。这些研究作为智能纳米药物递送体系的开发和应用作出了重要的贡献。但是,纳米药物递送体系是复杂的多相多分散体系,其性质不仅与组成有关,还与体系的微介观结构有关,目前的开发仍以实验探索为主,因而需要耗费很大人力、物力,开发过程较长。因此,有必要结合实验、分子/介观模拟和模型化等技术研究纳米药物递送体系的构效关系和模型,并在此基础上,根据目标性能需求设计和调控载体分子结构和纳/微粒子微介观结构,推动智能纳米药物递送体系设计和制备的科学化和系统化。

近十几年来,华南理工大学化学与化工学院章莉娟教授的课题组围绕“智能聚合物纳米药物递送体系”的设计和构效关系开展了系统研究工作,结合化学、化工、材料、生物和医药等多学科知识,通过对环境刺激响应型聚合物纳米药物递送体系的实验研究、计算机定性模拟和定量构效关系等方面的研究,为新型智能药物递送体系的设计与开发提供了丰富的设计思路和理论依据。该书重点介绍

了作者研究团队对 pH 响应聚合物胶束用于口服药物、抗癌药物和基因药物递送的实验进展、递送体系的分子动力学和耗散粒子动力学介观模拟,以及聚合物分子与胶束性能的定量构效关系模型等方面的研究成果。该书内容全面、实用,是研究如何利用化学产品设计的策略和复杂多相纳/微体系构效关系的系统研究思路,去设计和优化 pH 响应聚合物胶束药物递送体系的代表性专著,在很大程度上丰富了药物递送体系的研究内容,对智能聚合物药物递送体系的研究具有重要的学术借鉴意义。

该书概述了药物递送体系和聚合物胶束药物递送体系的研究进展,展示了通过实验、模拟和模型等多种研究手段获得的丰富翔实的数据和重要科学成果,在推动学科的交叉深化和提高对智能药物递送体系的系统认识方面具有重要的学术贡献。该书适于化学、化工、材料、生物、医药及其他相关学科的科研工作者、研究生和技术人员阅读、参考。

值此专著出版之际,我欣然为其作序,并表示祝贺。



2018 年 5 月

前 言

人类一直在不懈努力地提高疾病治疗效果、保护人类的生命健康、提高生命质量,不断开发了各种治疗疾病的新药,如用于肿瘤化疗的各种化学新药。但很多化疗药物存在溶解性差、毒副作用大、无靶向选择性和易降解等问题,严重影响疗效,因此,迫切需要开发具有智能靶向、控缓释性能的药物递送系统。智能递送系统的一个重要性能需求就是减少药物在人体正常组织和血液中的释放,而在目标病患部位可控快速释放。智能材料能对外界因素变化(如 pH、温度、氧化/还原电势、酶、离子浓度、磁场、光、葡萄糖等)产生有效响应,为药物递送系统的靶向可控释放提供了可能。

具有靶向、控缓释等性质的纳米尺度粒子,如聚合物胶束、脂质体、凝胶、无机纳米粒子等被认为是有效并具有应用潜力的新型药物递送体系。其中,由刺激响应型两亲性聚合物自组装形成的聚合物胶束因具有以下特点而成为研究热点:胶束粒径小、分布均匀;易通过调节聚合物嵌段链节结构来调控药物的包载和释放;胶束表面易于修饰;能提高药物的水溶性,维持较长的体内循环时间,降低药物的副作用等。在外界一定环境因素刺激下,这类聚合物的理化性质如相态、形状、表面能、亲疏水性、渗透速率、识别性能等发生变化,从而引起胶束的结构或性质变化,控制药物定点、定时、定量释放。pH 响应聚合物胶束则是基于人体不同部位的 pH 差异控制药物释放的智能递送体系。

聚合物载药胶束是复杂的多相多分散体系,其性能不仅与药物和聚合物的性质有关,还与胶束的微介观结构和性质有着密切关系。因此,如何设计并开发合适的聚合物及其载药胶束体系,探究聚合物分子结构、胶束微/介观结构和宏观性能之间的构效关系,以及建立胶束的响应型控释机理模型,是该领域亟待深入研究和解决的关键问题,也是根据目标性能需求设计聚合物材料结构和胶束结构,并有效调控胶束宏观性能的理论基础。基于这样的理解,作者自 2000 年以来在国家自然科学基金项目、广东省自然科学基金研究团队项目和广州市科技计划项目的资助下,基于化学产品工程理论和产品设计思路,设计和开发了包括 pH 响应、还原响应、双重响应等多种智能响应聚合物药物递送体系,对聚合物分子结构-胶束微/介观结构-宏观性能之间的定性和定量关系进行了系统深入的研究。本书以作者多年的研究成果为基础,并参阅了大量的国内外资料。书中详细、系统地介绍了 pH 响应聚合物胶束药物递送体系的设计思路、实验研究、计算机定性模拟和定量构效关系研究等方面的内容,期望对智能响应药物递送体系的开发和相关科研、生产人员的研究起到指导和参考作用。

本书共 8 章。第 1 和 2 章分别概述药物递送体系和智能聚合物胶束递送体系的分类及相关研究进展；第 3 章介绍用于聚合物胶束递送体系的制备、评价手段和构效关系研究思路；第 4~6 章分别介绍本课题组关于 pH 响应聚合物胶束用于口服药物、抗癌药物、基因药物递送的研究；第 7 章介绍本课题组在 pH 响应聚合物胶束药物递送体系的分子动力学模拟和耗散粒子动力学介观模拟方面的研究；第 8 章介绍本课题组在聚合物分子结构与胶束载药量、临界胶束浓度和释放性能等的定量构效关系模型的研究。

本书介绍的研究成果和书籍的总结出版是在课题组数届博士和硕士研究生郭新东、杨友强、张灿阳、吴文胜、林文静、熊迪、聂淑瑜、赵斌、姚娜、张晓芳、张冉等共同努力下完成的，他们的学位论文及与作者共同发表的科研论文是本书写作的基础。全书由章莉娟、林文静、郭新东、杨友强执笔，其中，章莉娟、林文静撰写第 1~3 章，杨友强、林文静撰写第 4 章，林文静、章莉娟撰写第 5 章，林文静、郭新东撰写第 6 章，章莉娟、郭新东撰写第 7 章，章莉娟撰写第 8 章。参与本书资料收集和整理工作的还有张晓芳、张冉、陈全、彭诗元、徐建昌、袁晓哲、王鹏、张静和黄诗雅等。感谢华南理工大学化学与化工学院钱宇教授在构效关系模型化研究方面的指导，感谢美国明尼苏达大学生物医学工程学院 Wang Chun（王淳）教授对第 6 章聚合物胶束基因/药物协同递送体系的指导。

本书的研究成果得到国家自然科学基金重大研究计划培育项目“自组装微粒粒化学品性能与结构的介尺度关联机制和调控”（91434125）、国家自然科学基金项目“聚合物单分子胶束构筑与原位制备 Au 纳米粒子的调控机制”（21776101）、“pH 响应刷状共聚物及其载药胶束的多尺度构效关系”（21176090）、“多肽药物 PEG 修饰及控缓释聚合物微球结构性能关系的研究”（20776049）和“可生物降解聚合物载药微球的结构、控制释放和模型化设计”（20476033）、广东省自然科学基金研究团队项目“功能材料化学品的结构性能关系基础研究和制备技术”（S2011030001366）、广东省科技计划项目（国际合作）“用于抗癌药物靶向控释的智能 pH 响应型梳状聚合物载体材料的开发”（2012B050600010）和广州市应用基础研究计划项目“新型 pH 响应两亲共聚物合成及其自组装纳米胶束的药物控释技术”（2009J1-C511-2）的资助，特此感谢。最后，特别感谢褚良银教授为本书作序。

由于本书涉及多学科交叉和综合，内容广泛，加上作者的专业知识和学术水平有限，书中有些观点和结论尚待商榷，疏漏和不妥之处在所难免，敬请读者批评指正。



2018 年 5 月 15 日

目 录

序

前言

第1章 药物递送体系	1
1.1 引言	1
1.2 第一代药物递送体系	1
1.3 第二代药物递送体系	2
1.3.1 纳米药物递送体系	2
1.3.2 智能纳米药物递送体系	6
1.4 第三代药物递送体系	24
1.4.1 主动靶向体系	24
1.4.2 多重刺激响应递送体系	26
1.4.3 共递送体系	29
1.4.4 诊疗一体化体系	32
1.5 小结	35
参考文献	36
第2章 聚合物胶束递送体系	53
2.1 引言	53
2.2 智能聚合物胶束递送体系	55
2.2.1 pH 响应型	55
2.2.2 温度响应型	57
2.2.3 还原响应型	58
2.2.4 光响应型	60
2.2.5 多重刺激响应型	61
2.3 pH 响应型聚合物胶束递送体系研究进展	63
2.3.1 pH 响应型聚合物	63
2.3.2 pH 响应型聚合物胶束药物递送体系的研究进展	63
2.4 小结	71
参考文献	72

第 3 章 聚合物胶束递送体系的制备和性能评价	85
3.1 引言	85
3.2 聚合物载药胶束的制备方法	85
3.3 聚合物结构和组成的表征	86
3.3.1 凝胶渗透色谱法	86
3.3.2 核磁共振谱法	87
3.3.3 红外光谱法	87
3.3.4 质谱法	87
3.4 胶束的理化性能	87
3.4.1 粒径	87
3.4.2 外观形貌	88
3.4.3 Zeta 电势	89
3.4.4 载药量和释放量	89
3.4.5 pH 响应型	90
3.5 体外细胞评价	90
3.5.1 细胞模型	90
3.5.2 细胞摄取	91
3.5.3 细胞毒性	91
3.6 体内评价	92
3.6.1 体内检测	92
3.6.2 体内药效评价	93
3.7 聚合物载药胶束递送体系构效关系研究方法	94
3.7.1 实验研究	94
3.7.2 计算机定性模拟研究	95
3.7.3 定量构效关系研究	95
3.8 小结	97
参考文献	97
第 4 章 pH 响应口服聚合物药物递送体系	99
4.1 引言	99
4.2 pH 响应型三嵌段刷状聚合物胶束	100
4.2.1 分子设计、合成和表征	100
4.2.2 胶束的性质	104
4.2.3 载药胶束的体外释放性能	105
4.3 疏水/pH 响应型无规共聚刷状聚合物胶束	106

4.3.1 分子设计、合成和表征	106
4.3.2 胶束的性质	108
4.3.3 体外释放性能	111
4.4 接枝疏水基团的 pH 响应型刷状聚合物胶束	112
4.4.1 分子设计、合成和表征	112
4.4.2 胶束的性质	116
4.4.3 体外释放性能	118
4.5 小结	119
参考文献	120
本章附录	121
第 5 章 pH 响应聚合物胶束抗癌药物递送体系	126
5.1 引言	126
5.2 pH 响应线形三嵌段聚合物胶束	127
5.2.1 分子设计、合成和表征	127
5.2.2 胶束性质	130
5.2.3 体外释放性能	131
5.2.4 MTT 试验	135
5.3 pH 响应四/六均臂星形聚合物胶束	136
5.3.1 分子设计、合成和表征	136
5.3.2 胶束的性质	141
5.3.3 体外释放性能	145
5.3.4 细胞毒性试验	147
5.4 pH 响应六杂臂星形聚合物胶束	148
5.4.1 分子设计、合成和表征	148
5.4.2 胶束的性质	150
5.4.3 体外释放性能	151
5.4.4 细胞药效评价	151
5.5 pH 响应 21 臂星形聚合物单分子胶束	154
5.5.1 分子设计、合成和表征	154
5.5.2 单分子胶束的性质	158
5.5.3 原位制备金纳米粒子	159
5.5.4 载药胶束的性质	162
5.5.5 体内外抑瘤效果	163
5.5.6 CT 成像效果	164

5.6 pH 响应多肽聚合物胶束·····	168
5.6.1 分子设计、合成和表征·····	168
5.6.2 胶束的性质·····	173
5.6.3 体外释放性能·····	174
5.6.4 MTT 试验·····	175
5.7 pH/还原双响应可逆交联聚合物胶束·····	177
5.7.1 分子设计、合成和表征·····	177
5.7.2 胶束的性质·····	179
5.7.3 体外释放性能·····	183
5.7.4 细胞药效评价·····	185
参考文献·····	186
本章附录·····	191
第 6 章 pH 响应聚合物胶束基因递送体系·····	200
6.1 引言·····	200
6.1.1 概述·····	200
6.1.2 阳离子脂质体载体·····	201
6.1.3 阳离子聚合物载体·····	203
6.1.4 树枝状聚合物载体·····	206
6.1.5 多肽载体·····	206
6.1.6 聚合物/多肽胶束载体·····	207
6.2 多肽聚合物胶束基因递送体系·····	208
6.2.1 分子设计、合成及表征·····	208
6.2.2 多肽聚合物/DNA 复合体的制备及表征·····	210
6.2.3 复合体的基因表达·····	214
6.2.4 复合体的毒性评价·····	216
6.3 21 臂星形聚合物胶束基因/药物协同递送体系·····	217
6.3.1 分子设计、合成和表征·····	217
6.3.2 载药胶束的制备及表征·····	222
6.3.3 体外释放性能·····	224
6.3.4 复合体的制备及表征·····	225
6.3.5 细胞毒性·····	226
6.3.6 复合体的基因转染效率·····	227
参考文献·····	228
本章附录·····	234

第7章 聚合物胶束药物递送体系的介观模拟	239
7.1 引言	239
7.2 介观模拟方法	240
7.2.1 概述	240
7.2.2 耗散粒子动力学方法	241
7.2.3 动态密度泛函理论	247
7.2.4 介观模拟在聚合物自组装体系中的应用	248
7.3 介观模拟研究聚合物载药胶束的形貌及影响因素	252
7.3.1 概述	252
7.3.2 粗粒化模型和模拟参数	252
7.3.3 载药胶束的形成过程	254
7.3.4 影响载药胶束形貌的因素	257
7.4 载药胶束的 pH 响应型	261
7.4.1 概述	261
7.4.2 粗粒化模型和模拟参数	261
7.4.3 载药胶束的形成和药物的分布	265
7.4.4 载药胶束的 pH 响应型	268
7.5 药物特性对胶束载药和释放性能的影响	271
7.5.1 概述	271
7.5.2 对载药性能的影响	272
7.5.3 对释药性能的影响	278
7.6 溶剂和聚合物特性对载药胶束相行为的影响	287
7.6.1 概述	287
7.6.2 粗粒化模型和模拟参数	287
7.6.3 溶剂对载药胶束相行为的影响	288
7.6.4 聚合物特性对载药胶束相行为的影响	293
7.7 带电共混体系自组装胶束	299
7.7.1 概述	299
7.7.2 粗粒化模型和模拟参数	300
7.7.3 $Sq^+/Sq^{++}/Fpx$ 单独存在于水溶液中的形貌	301
7.7.4 $Fpx-Sq^+$ 带电共混体系	302
7.7.5 $Fpx-Sq^{++}$ 带电共混体系	308
7.8 星形聚合物单分子胶束	310
7.8.1 概述	310

7.8.2	粗粒化模型和模拟参数	311
7.8.3	单分子胶束形成过程的介尺度模拟	313
7.8.4	聚合物结构对单分子胶束形成的影响	315
7.8.5	Au 纳米粒子在单分子胶束中的形貌和分布	319
7.8.6	单分子胶束包载抗癌药物 DOX	321
	参考文献	324
第 8 章	载药胶束体系定量构效关系模型	331
8.1	引言	331
8.2	定量结构-性能关系概述	331
8.2.1	QSPR 的建模步骤	332
8.2.2	模型应用域	340
8.3	四/六臂星形聚合物载药胶束 LC 的 QSPR 模型	341
8.3.1	数据集	341
8.3.2	描述符计算	344
8.3.3	最优描述符的确定与模型建立	344
8.3.4	最优模型及性能评估	345
8.3.5	模型构性关系分析	351
8.4	基于嵌段单元自相关描述的聚合物载药胶束 LC 的 QSPR 模型	353
8.4.1	数据集预处理	354
8.4.2	BUA 描述符	357
8.4.3	模型建立与检验	359
8.4.4	模型应用域	361
8.4.5	描述符解释与胶束载药机理分析	362
8.5	基于 BUA 描述符的聚合物分子结构与 CMC 的 QSPR 模型	363
8.5.1	数据集	363
8.5.2	模型建立、检验与应用域	366
8.5.3	描述符解释与胶束形成的机理分析	368
8.5.4	小结	369
	参考文献	370
	本章附录	375

第 1 章 药物递送体系

1.1 引 言

20 世纪 90 年代以来，面对医药研发高昂的费用、专利期满的冲击、公司的兼并以及患者对改善药物治疗需求的增强，先进的药物递送体系和释药技术备受关注。新型药物递送体系（drug delivery system, DDS）可以改善药物的理化性质和体内行为，提高药物的稳定性和溶解性，延长药物的作用时间，改善患者用药的顺应性等，从而增加药物的吸收，提高治疗效果，实现安全、有效、稳定、质量可控和用药方便的目的。另外，新材料技术、纳米技术提供了更多可供选择的药用辅料，促进了各种新剂型、新制剂的迅猛发展。DDS 大致可分为传统型（第一代）、智能型（第二代）和靶向型（第三代），每一代 DDS 的性质特点和代表性载体如图 1-1 所示。

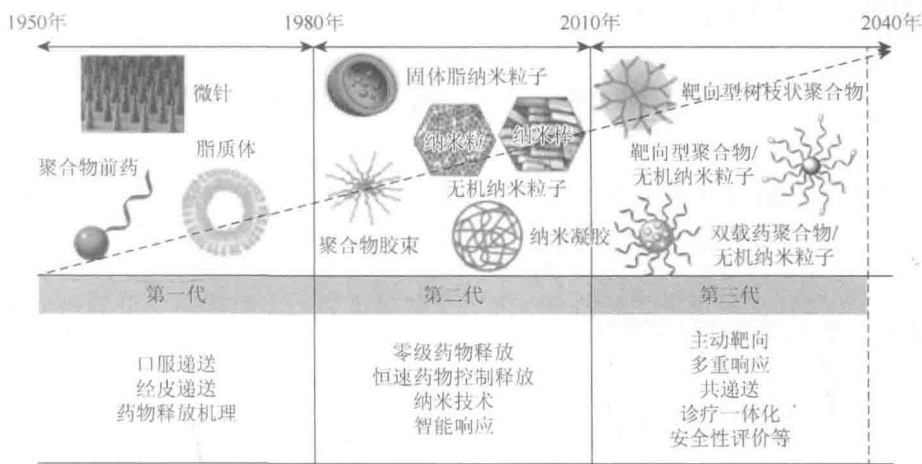


图 1-1 药物递送体系的发展历程、性质特点和代表性载体

1.2 第一代药物递送体系^[1, 2]

通常认为，20 世纪 50 年代至 70 年代末是第一代 DDS 的发展阶段^[1]。该阶段的大多数 DDS 属于口服或者经皮给药型，药物在体内可持续 12 h（口服）至一周

(经皮给药)。相对于原料药,第一代 DDS 具有延长药物在体内的半衰期、提高药物溶解性、提高治疗效果、降低药物的毒副作用、减少潜在的致免疫性及给药频率等优点。20 世纪 60 年代, Bangham 等用电镜观察到, 磷脂在水中形成多层的囊泡结构, 与生物膜的结构相似, 因此, 他们将其命名为脂质体, 也让其成为药物递送载体的起源^[3]。1972 年, Gregoriadis 和 Ryman 将脂质体用作药物递送载体。1980 年, Yatvin 等提出 pH 响应脂质体靶向药物至肿瘤的观点, 现仍然有很多相关的文献报道^[4]。20 世纪 70 年代, 研究人员设想将微针治疗法用于药物递送, 但直到 90 年代, 随着微电子技术的发展, 才正式开发出微针用于药物递送^[5]。1975 年, Ringsdorf 提出聚合物-药物缀合物(又称聚合物前药, polymeric prodrug)模型^[6, 7]。聚合物前药是指将原药(或称母体药物)与聚合物载体通过化学键连接在一起, 形成无药效的结合物或缀合物。当其进入体内, 经水解或酶解即释放出具有药效的代谢物或原药。20 世纪 70 年代末, Duncan 等将聚合物前药模型应用于药物治疗^[8]。第一个聚合物前药在 1994 年进入临床试验阶段, 它是由聚 *N*-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺(PHPMA)-阿霉素组成的聚合物药物结合物(PK1)^[9], 这是聚合物前药发展的一个转折点。Matsumura 研究小组以聚乙二醇和天冬氨酸的两嵌段共聚为载体共价键连接阿霉素(NK911)和紫杉醇(NK105)治疗实体瘤已分别进入临床 II 期和临床 I 期研究, 显示出非常好的临床应用前景^[10, 11]。值得一提的是, 聚合物前药目前仍然是 DDS 领域的研究热点之一。

1.3 第二代药物递送体系^[1, 2]

20 世纪 80 年代至 2010 年被认为是第二代 DDS 的发展阶段, 主要结合纳米技术和材料合成新技术, 实现药物的智能递送。

1.3.1 纳米药物递送体系

1. 纳米药物递送体系特点

纳米药物递送体系是粒径大小在 10~200 nm 的一类新型递送体系。将药物包载在纳米载体中或吸附在其表面, 可通过口服、经皮、皮下、肌肉注射、静脉注射、动脉注射和体腔黏膜吸附等多种方式将药物送至病灶部位并释放药物^[12, 13]。相比于传统的药物剂型, 纳米药物递送体系有以下特点^[14-17]:

(1) 提高药物的稳定性: 药物经过纳米载体包载后, 形成较为封闭的环境, 保持药物在到达作用部位前的结构完整性, 防止药物过早失活, 从而提高药物的生物稳定性和生物活性。

(2) 提高药物的靶向和缓释性能: 纳米载体由于其纳米级的粒径大小可以避免被免疫系统识别, 具有较长的体内循环时间, 能穿越细胞间隙, 通过人体最小的毛细血管及血脑屏障, 将药物直接递送到病灶部位并缓慢释放。

(3) 改变药物的给药途径: 纳米载体可以使药物的给药途径和给药方式多样化。例如, 由于肿瘤部位的血管具有高通透性和高截留性, 纳米药物载体可以穿过肿瘤部位的血管进入肿瘤组织, 而肿瘤部位的淋巴系统发育不完善, 不能通过淋巴导管将载体排出, 促使纳米载体在肿瘤部位聚集, 从而实现对药物的被动靶向和控释^[18, 19]。另外, 还能通过在纳米载体表面结合具有特殊靶向性的配体, 如抗体、蛋白质、精氨酸(RGD)^[20, 21]、叶酸^[22]等, 利用不同组织中的特定受体与配体之间较强的相互选择性, 将药物更准确地输送到靶向部位, 实现药物的主动靶向递送^[23-26]。

(4) 降低药物的毒副作用: 纳米载体的靶向功能增加了目标局部药物浓度的同时降低了其他部位的药物浓度, 同时, 其缓释性能可以减小血药浓度的波动, 既提高生物利用度又可以减少给药剂量, 大大降低了药物的毒副作用。

(5) 提高药物的吸收和生物利用度: 由于纳米载体高度分散且表面积巨大, 有利于增加药物与吸收部位生物膜接触面积, 大大延长其滞留时间, 形成较高的局部浓度, 延长药物作用的时间, 明显增加和提高药物的吸收与生物利用度。

(6) 增加生物膜的通透性: 纳米载体可以通过内吞机制进入细胞, 因而增加药物对生物膜的透过性, 有利于药物透皮吸收与细胞内药效发挥, 易于通过生理屏障到达重要的靶位点, 从而提高治疗效果^[27-29]。

2. 纳米载体类型^[30]

1) 无机纳米粒子和碳纳米管

无机纳米材料由于具有比表面积高和吸附性能优良、可修饰性强、容易合成以及可规模化生产等特点, 成为备受关注的纳米载体。无机纳米材料主要包括纳米二氧化硅、金/银纳米粒子、磁性铁、纳米羟基磷灰石、蒙脱土、富勒烯、碳纳米管等。纳米二氧化硅有良好的稳定性、生物相容性和表面多孔性, 逐渐被用作药物缓释制剂的载体, 尤其是介孔二氧化硅纳米载体, 其内部丰富的网状通道可用来装载大量药物。金纳米粒子具有光学性质独特、表面易修饰、毒副作用小、对细胞外基质胶原蛋白有特异性结合的特点, 是基因和药物的重要载体材料。近年来, 碳纳米管作为药物载体也成为一个新的研究热点。碳纳米管是由碳原子通过自组装而成的具有层状结构的空心管, 可分为单壁、双壁和多壁碳纳米管。利用其结构具有较大的内部体积而且表面易被修饰, 可将药物储存在碳纳米管中并通过一定的机制激发药物的可控释放。虽然碳纳米管作为药物载体具有潜在、巨大的应用价值, 但它的生物安全性、生物降解性能等还有待深入研究^[31]。

2) 聚合物纳米粒子和纳米囊

聚合物纳米粒子通常指天然或人工合成的直径小于 $1\ \mu\text{m}$ 的聚合物粒子。天然聚合物(如蛋白质、多聚糖等)因纯度差异、易交联等可能引起药物变性而限制了其应用发展,因此,以合成聚合物为载体,将生物活性物质以最佳的速率和剂量运送到特定的作用靶位成为近年来研究的主攻目标。美国食品药品监督管理局(FDA)已批准部分生物可降解聚合物纳米粒子用于人体,如聚乳酸、聚乳酸-乙醇酸共聚物纳米粒子等。聚合物可通过改变组成嵌段比、聚合物拓扑结构和分子量等控制药物释放速率。与多数无机纳米粒子相比,它的生物相容性和生物可降解性是其最大特点,尤其是那些需要长期服用的药物。但目前其规模化生产还存在不少问题,如在水、油和聚乙烯醇(PVA, 稳定剂)等双乳化溶剂蒸发体系中制备聚乳酸-乙醇酸共聚物纳米粒子,在工业上还较难以实现^[32, 33]。

纳米囊(nanocapsules)是一种囊状系统,药物被限制在聚合物膜包围的囊腔中。纳米囊主要由聚乳酸、聚乳酸-乙醇酸共聚物、壳聚糖、明胶等高分子材料制成,可用于亲水性和疏水性药物的包裹。根据材料的性能适合于不同给药途径,从而达到靶向、缓释等目的,如静脉注射的靶向作用、肌肉或皮下注射的缓释作用。

3) 纳米脂质体

当磷脂类两性分子分散于水相时,疏水部分倾向于聚集在一起,避开水相,而亲水头部暴露在水相,形成具有双分子层结构的封闭囊泡,称为脂质体。脂质体分为单室脂质体和多室脂质体,其组成结构和细胞膜非常相似。普通脂质体的粒径为 $1\sim 10\ \mu\text{m}$,纳米脂质体的粒径为 $100\ \text{nm}$ 左右。纳米脂质体除粒径小于普通脂质体外,还具有高度的自身变形性,尤其适合于作为透皮吸收、黏膜给药的载体。例如,负载胰岛素的纳米脂质体,小肠直接给药,纳米脂质体能够促进胰岛素的吸收,发挥降血糖作用;而同样剂量的胰岛素溶液小肠给药却没有降血糖的作用^[34]。尽管早在 1986 年就开始了脂质体的研究,其在化妆品领域也得到广泛应用,但在医学领域的应用还比较少,其主要原因是脂质体的体内稳定性较差。用亲水性材料如聚乙二醇进行表面修饰的纳米脂质体,静脉注射时具有长循环、隐形或立体稳定的特点,对减少肝脏巨噬细胞对药物的吞噬、提高药物靶向性、减少血液蛋白质成分与磷脂等的结合、延长体内循环时间等具有重要作用。

4) 固体脂纳米粒子

固体脂纳米粒子(solid lipid nanoparticles, SLN)是以常温下为固态的天然或合成的类脂如单硬脂酸甘油酯、卵磷脂、甘油三酯等为载体,粒径在 $50\sim 1000\ \text{nm}$ 范围的给药体系^[35-37]。根据药物的性质(水溶性、熔点等)、脂质材料性质、表面活性剂种类和浓度及制备工艺参数(如制备温度)等,可控制药物