

国 外 药 学 专 著 译 丛

药物传递

——原理与应用



[美] 王炳和
BINGHE WANG

T. 萨哈恩
TERUNA SIAHAAN

R. A. 索特洛 编
RICHARD A. SOLTERO

金义光 杜丽娜 主译

Drug Delivery: Principles and Applications



化学工业出版社
生物·医药出版分社



国 外 药 学 专 著 译 丛

药物传递

——原理与应用



[美] 王炳和

BINGHE WANG

T. 萨哈恩

TERUNA SIAHAAN

R. A. 索特洛 编

RICHARD A. SOLTERO

金义光 杜丽娜 主译

Drug Delivery: Principles and Applications



化学工业出版社
生物·医药出版分社

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

药物传递——原理与应用/[美]王炳和 (Wang, B.), 萨哈恩 (SIAHAAN, T.), 索特洛 (SOLTERO, R. A.) 编; 金义光, 杜丽娜主译. —北京: 化学工业出版社, 2008.1

(国外药学专著译丛)

书名原文: Drug Delivery: Principles and Applications
ISBN 978-7-122-01591-4

I. 药… II. ①王…②萨…③索…④金…⑤杜…
III. 药物-传递-研究 IV. TQ460.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 183950 号

Drug Delivery: Principles and Applications/by Binghe Wang, Teruna Siahaan, Richard Soltero

ISBN 0-471-47489-4

Copyright© 2005 by John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Authorized translation from the English language edition published by John Wiley & Sons, Inc.

本书中文简体字版由 John Wiley & Sons, Inc. 授权化学工业出版社独家出版发行。未经许可, 不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分, 违者必究。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2007-0937

责任编辑: 韩文阳 陈燕杰 余晓捷

装帧设计: 关 飞

责任校对: 陈 静

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 刷: 北京永鑫印刷有限责任公司

装 订: 三河市延风装订厂

720mm×1000mm 1/16 印张 21 字数 469 千字 2008 年 1 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: 56.00 元

版权所有 违者必究

化学工业出版社国外药学专著引进顾问委员会

(按汉语拼音排序)

陈鸿珊	中国医学科学院医药生物技术研究	教 授
陈凯先	中国科学院上海药物研究所	院 士
杜冠华	中国医学科学院药物研究所	教 授
郭宗儒	中国医学科学院药物研究所	研究员
果德安	北京大学药学院	教 授
胡圣榆	中国非处方药物协会	教 授
胡廷熹	中国药科大学	教 授
李大魁	北京协和医院	教 授
陆 彬	四川大学华西药学院	教 授
陆丽珠	中国中医研究院广安门医院	教 授
罗国安	清华大学生命科学与工程研究院	教 授
彭司勋	中国药科大学	院 士
平其能	中国药科大学	教 授
桑国卫	中国药品生物制品检定所	院 士
汤 光	北京友谊医院	教 授
王 琦	山东省中医药研究院	研究员
王秀文	中国药品生物制品检定所	研究员
吴梧桐	中国药科大学	教 授
肖培根	中国医学科学院药用植物研究所	院 士
徐 强	南京大学生命科学学院	教 授
严永清	中国药科大学	教 授
姚新生	沈阳药科大学	院 士
张均田	中国医学科学院药物研究所	教 授
甄永苏	中国医学科学院医药生物技术研究	院 士
郑汉臣	解放军第二军医大学药学院	教 授
郑俊民	沈阳药科大学	教 授
朱宝泉	上海医药工业研究院	研究员

翻译人员名单

主 译 金义光 杜丽娜

翻译人员 (按姓氏汉语拼音为序)

杜丽娜 郭蕊 金义光 李广龙 宁二娟

任霞 辛瑞 邢磊 周文英

序

药物与广大人民群众的生命健康息息相关，药学科学的发展和医药产业的进步对防病治病、保障人民健康具有举足轻重的作用。伴随着生命科学和信息技术的飞速发展，世界药学科技取得了一系列重大突破，与此同时，我国的药学科技和生产水平也有了长足进步。但我们也应看到，与世界发达国家相比，我国在药学科技、生产、管理等诸多领域还有较大差距，因此，及时、准确、全面地了解国际药学科技的最新成果和管理经验，对加快我国新药研发水平的提高和医药产业的进步都有十分重要的现实意义。

《国外药学专著译丛》正是基于上述原因由化学工业出版社倡议组织出版的。该丛书立足国内需求，瞄准国外药学科技前沿和医药生产中的先进技术，所选择的内容大多是科研、生产中迫切需要解决和提高了的关键问题，针对性和指导性强。因此该丛书具有重要的参考价值。

为保证引进图书的水平和翻译质量，化学工业出版社聘请了近30位国内药学各专业领域的专家、教授成立了“国外药学专著引进顾问委员会”，旨在推荐、评阅引进图书，推荐译者或亲自组织翻译工作。专家、教授们丰富的学识和严谨的作风对保证该译丛的质量起到了重要的作用。

药学科学的发展日新月异，本译丛也将追踪药学科学的发展不断推出新的分册。相信这套译丛将对提升我国的药学科技和医药生产水平起着促进作用。

刘可勤

2005年10月

序

药品是特殊商品，药物制剂是新药研究的最后体现和医药工业的最终产品，药品的安全、疗效、质量和应用的方便程度等，都与药剂学研究有着密切的关系。一直以来，制剂工业对医药产业乃至国民经济有巨大的贡献。随着生活水平的提高，人们对生存质量和用药水平提出了更高的要求，药剂学的重要性将会更加显著。

药物分子在体内的过程将直接决定药物的作用。药物分子需要传递到作用部位（靶点）才能最终发挥作用。现实中有约40%的药物有溶解和生物利用度的问题；新药开发中药物的吸收、分布、代谢、消除也常成为成败的关键。因此药物的体内传递就成为一个非常重要的事件。

要通过药物传递实现理想的治疗效果和较小的毒副作用，就必须要了解药物传递的基本原理。例如，对口服制剂，需要了解药物如何实现跨黏膜的转运，有哪些主要的影响因素；对注射给药，需要了解药物如何与靶细胞发生相互作用，如何利用新的科学技术实现药物向靶点的转运等。

现代科学技术已经发展到了新的水平，这使得科学家可以在更微观的层次上来研究事物的变化规律。药物化学进入了分子设计的时代，药理学也进入了分子药理学的阶段，分子药剂学概念的提出也将成为必然。按照本人的理解，分子药剂学是在分子水平上构建给药系统（DDS），并在分子水平上研究DDS在体内的传递过程及其科学规律。

王炳和教授主编的《药物传递——原理与应用》结合药学学科的发展趋势，详细论述了药物传递中的生理学和生物化学问题、药物传递和靶向给药相关的基本科学问题、细胞学研究方法，特别是介绍了各种主要的药物传递系统的基本原理和最新进展，包括前药、受体介导系统、多肽蛋白给药、基因传递系统、肺部传递系统、抗体介导系统、脂质体等。这是一本很好的关于药物传递的专著，具有很高的参考价值。

当然新药的开发是非常复杂的系统工程，不是仅靠药物传递就可以全部解决的，所以本书还讨论了药物开发的影响因素、药物传递研究中涉及的管理制度和知识产权等问题，都有很强的现实意义。

感谢金义光教授组织相关人员翻译此书，为国内药剂学及相关研究提供新的视野和新的思维方式。我相信此书的出版与发行将会对药剂学研究产生积极的影响。

张强

2007年秋于北京

译者前言

21 世纪是生命科学的世纪, 生物医学突飞猛进, 但药物开发并没有得到较快发展, 主要原因之一是新的药物分子实体 (NCE) 往往因为不良的物理化学性质、药代动力学性质、毒理学性质等, 而无法获得临床效果。传统的许多药物分子被淘汰也往往基于此原因。因此研究“药物传递”的药剂学备受瞩目。而实际上通过与多学科理论及先进技术的结合, 药剂学在近十几年中取得了快速发展。

药物传递的根本目的是获得高效低毒的药物治疗, 即药物能集中在靶部位, 在某时释放一定量并维持一定时间。为使药物发挥最大的效力, 必须掌握药物传递的基本原理, 即药物如何在体内传递, 如何获得理想的药物传递系统及其研究方法。本书即是针对这些问题展开, 详细论述了药物开发的影响因素、药物传递中的生理生化影响、药物传递和靶向涉及的理化性质、处方设计和体内问题、细胞学方法、药物传递研究的最新进展 (包括前药、受体介导、代谢活化、超声介导、多肽蛋白给药、基因传递、肺部传递、抗体介导、外排转运、脂质体), 以及药物传递研究中涉及的管理制度和知识产权问题。本书使读者能很快了解药物传递的概念、原理和发展方向。本书主要由在美国长期从事药剂学研究的教授、专家撰写, 对于专业问题解释精辟, 条目清晰, 并具有前瞻性, 能给专业技术人员以较大启示。

非常感谢北京大学药学院张强教授为本书作序。

特别有意义的是, 本书中文版在出版前, 由本书英文版主编王炳和 (BINGHE WANG) 教授组织各章原著者对中文全文进行了修订和校对, 使中文版能完全准确地表达出英文版内容。王教授还非常热情地为本书撰写了中文版前言。因此特别感谢原著者对本工作的支持, 需要感谢的还包括身在美国的中国留学生和学者, 他们直接参与了本书相关章节的修订和校对, 他们是: 李丽、潘国宇、王恬力、金红、何伟、夏玮、吴相玥、廖结楼、何峰、关心、王海琳。希望本书的出版能为中国药学的发展和中外药学界的交流贡献力量。同时, 我们恳请读者对书中的问题和错误批评指正。

金义光

2007 年 8 月于北京

中文版前言

得知《药物传递——原理与应用》这本书在金教授及其同事的共同努力下已被译成中文，我感到非常高兴。之所以这样说，是因为“药物传递”在新药研发中起着十分重要的作用。国内现在急需训练一批这方面的专业人才来满足现代药物研发的需求。作为这本书英文版的主编，我非常感谢金教授及其同仁们将这本书引入中国，并对如此高质量的译文感到非常满意。所以当受金教授邀请为这本书的中文版作序时，我也欣然接受。同时邀请了葛兰素-史克公司（GSK）的韩超博士和我共同撰写此序言部分。韩超博士现任 GSK 公司某药物研究部门的主管，具有丰富的可开发性评估的实践经验。

可能很多人都会问我们同样一个问题：为什么药物传递是如此之重要呢？

新药研究和开发是一项结合了技术、科学和战略思想为一体的跨多学科领域。由于周期长、投资大和未知因素多的原因，它的成功率一直很低。在各种可导致新药开发失败的因素中，药物传递起着不可忽视的作用。本书介绍了新药研发中“药物传递”这一重要环节，并介绍了药物传递相关领域及其之间的相互联系。除了希望能够介绍一些国外的新发展和新思维外，我们也希望通过本书能让中国的同行们了解并和我们一起去面对这新的挑战。

在学习和研究药物传递的同时，我们一定要意识到还有许多其他因素对新药开发的成功至关重要。在药物开发过程中很忌讳“盲人摸象”。不完善的科学实验设计和前期分析都会严重影响药物开发的成功率。尤其值得一提的是，现在对新药的安全性的重视已被提到了相当高的程度。很多具有很大潜力的新药因安全隐患问题而从市场上被撤除，因此药物开发中切忌单方面的考虑某个因素，即使这个因素非常重要。所以，在研究药物传递的同时也一定要兼顾其他一些影响药物开发成败的因素。

在药物研究中如何综合考虑各种因素并选择一个最佳途径一直是一个难题。虽然过去几十年中，药物开发在技术方面突飞猛进，欧美的大型制药企业也在不断探索最佳的药物开发和管理模式，但一直未能达成共识。其中一个主要原因就是在新药开发中很多未知数的存在。除了那些已经了解的因素外，摆在新药研发人员和管理阶层面前更严峻的挑战则是药物（或其他异物）在人体中反应的复杂性和未知性。这就需要更多基础理论的研究以达到我们对人体及其对异物反应有更深层次的理解。

我们衷心地希望本书能起到一个催化剂的作用，使得国内同行在今后的十几年里能够借鉴国内外成功的经验和失败的教训，从而寻找出一条适合自己的药物开发的综合道路，一条更为宽广快捷的道路；医药管理机构也能建立一套更科学、更切合实际的管理方法，从而使得医药开发能在更大的程度上造福于民。

最后，我想借此机会感谢原著的作者们并同时感谢金教授和他的同事们，以及在百忙之中帮助校对译稿以确保译文忠实于原著的所有工作人员！

韩超 GlaxoSmithKline
王炳和 Georgia State University

英文版前言

制药工业，特别是一些主要的制药公司，在过去 10 年里经历了重要的转型。这次转型改变了过去“地窖”式（即药物发现过程中的每步都是独立的）的研究模式，取而代之的是现在的整合模式。造成这次转型的原因有多种，其中一个重要原因是 60% 的新化学实体（NCE）在临床研究中被淘汰。这里的 NCE 在本质上仍然保持其生物学活性，但因为药物动力学性质不够理想，产生非预期的代谢性质以及毒性而无法进入临床。另外，药物发现相关专业领域的发展也促进了这次转型，包括组合化学、高通量筛选、基因组学和蛋白质组学。通过这些技术，大量的生物活性化合物被快速识别得到。目前所急需的是能尽早从大量供试化合物中确定实际有用的化合物。在早期药物发现和开发过程中，对方剂、渗透性、代谢和毒性等进行综合评价的整合方法有助于达到此目标。这些工作也会帮助药物化学家在早期药物设计阶段即避开那些可能会影响临床效果的化合物结构。

在所有影响 NCE 临床效果的因素中，药物传递有特殊的地位。对于一项整合的药物发现过程，在 NCE 设计阶段就需要考虑其药物传递性质。这意味着药物化学家是碰到药物传递问题的第一线研究者。不过，大部分入门水平的药物化学家只在合成化学方面受到过训练，而缺乏药物传递知识。如果对于药物传递影响因素没有基本了解，很难期盼药物化学家们解决此问题。本书系统讨论了药物传递中的重要领域。所以对药物化学家而言，这是一本非常好的了解药物传递的参考书。同时作者在这里必须强调，要加强未来药物化学家的药物传递知识。对于研究生和准备致力于制药工业领域的高水平本科生，本书也是一本完善的手册。

本书首先探讨了药物传递的基本问题，如物理化学性质、生物障碍、药物传递的途径、处方、药物动力学、药效动力学、代谢、细胞培养等问题，然后讨论了药物传递中的一些特殊问题。作者还在本书最后增添了关于知识产权的一章，使读者了解如何在药物传递研究中保护自身的知识产权。本书的每章内容都是独立的，只讨论一个主题，同时也给出了精心挑选的详细事例，并备有相关文献。这样的结构内容有利于新学者和专家阅读。

我们非常感谢 Neeta Raje 女士帮助编辑了本书。

BINGHE WANG (王炳和)

Teruna Siahaan

Richard Soltero

原著作者名单

英文原文

Kenneth L. Audus, Department of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy, The University of Kansas, 2095 Constant Avenue, Lawrence, KS 66047

Dewey H. Barich, Department of Pharmaceutical Chemistry, University of Kansas, 2095 Constant Avenue, Lawrence, KS 66047

John A. Bontempo, Biopharmaceutical Product Development Consultant, 18 Benjamin Street, Somerset, NJ 08873

Anna Maria Calcagno, Department of Pharmaceutical Chemistry, The University of Kansas, Lawrence, KS 66047

Hervé Le Calvez, Abgent Inc., 6310 Nancy Ridge Drive, Suite 106, San Diego, CA 92121

William F. Elmquist, Department of Pharmaceutics, University of Minnesota, Minneapolis, MN 55455

Fang Fang, NexBio, Inc., 6330 Nancy Ridge Drive, Suite 105, San Diego, CA 92121

Kosi Gramatikoff, Abgent Inc., 6310 Nancy Ridge Drive, Suite 106, San Diego, CA 92121

Xiangming Guan, Department of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, South Dakota State University, Brookings, SD 57007

Chao Han, GlaxoSmithKline, Collegeville, PA 19426

Anthony J. Hickey, School of Pharmacy, University of North Carolina, Kerr Hall, Chapel Hill, NC 27599

Longqin Hu, Department of Pharmaceutical Chemistry, Ernest Mario School of Pharmacy, Rutgers, The State University of New Jersey, Piscataway, NJ 08854

W. Griffith Humphreys, Department of Metabolism and Pharmacokinetics, Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute, P.O. Box 5400, Princeton, NJ 08543

D. Nedra Karunaratne, Department of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy, The University of Kansas, 2095 Constant Avenue, Lawrence, KS 66047

Naoki Kobayashi, Department of Biopharmaceutics and Drug Metabolism,

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan

Lisa A. Kueltoz, Department of Pharmaceutical Sciences, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO 80262

Christopher P. Leamon, Endocyte, Inc., 1205 Kent Avenue, West Lafayette, IN 47906

Philip S. Low, Purdue University, West Lafayette, IN 47907

Terry O. Matsunaga, Imarx Therapeutics Inc., Tucson, AZ 85719

C. Russell Middaugh, Department of Pharmaceutical Chemistry, University of Kansas, Lawrence, KS 66047

Donald W. Miller, Department of Pharmaceutical Sciences, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198-6025

Marilyn E. Morris, Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University at Buffalo, State University of New York, Amherst, NY 14260

John Mountzouris, Abgent Inc., 6310 Nancy Ridge Drive, Suite 106, San Diego, CA 92121

Eric J. Munson, Department of Pharmaceutical Chemistry, University of Kansas, 2095 Constant Avenue, Lawrence, KS 66047

Ka-yun Ng, Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, CO 80262

Shihong Nicolaou, Technology Transfer and Intellectual Property Services, University of California, San Diego, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093

Makiya Nishikawa, Department of Biopharmaceutics and Drug Metabolism, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan

Erik Rytting, Department of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy, The University of Kansas, 2095 Constant Avenue, Lawrence, KS 66047

Teruna J. Siahaan, Department of Pharmaceutical Chemistry, The University of Kansas, Lawrence, KS 66047

Peter S. Silverstein, Department of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy, The University of Kansas, 2095 Constant Avenue, Lawrence, KS 66047

Rick Soltero, Pharma Directions, Inc.

Yoshinobu Takakura, Department of Biopharmaceutics and Drug Metabolism, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto

606-8501, Japan

Veena Vasandani, Department of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy, The University of Kansas, 2095 Constant Avenue, Lawrence, KS 66047

Binghe Wang, Department of Chemistry, Georgia State University, Atlanta, GA 30303

Guijun Wang, Department of Chemistry, University of New Orleans, New Orleans, LA 70148

Amber M. Young, Department of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy, The University of Kansas, 2095 Constant Avenue, Lawrence, KS 66047

Bradley Yops, Department of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy, The University of Kansas, 2095 Constant Avenue, Lawrence, KS 66047

Mark T. Zell, Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105

Shuzhong Zhang, Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University at Buffalo, State University of New York, Amherst, NY 14260

Yan Zhang, Department of Pharmaceutical Sciences, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198-6025

目 录

第 1 章 影响新药开发性的因素：概述	1
1.1 制药工业面临的问题和挑战	1
1.2 影响开发性的因素	3
1.2.1 商业目的	3
1.2.2 药物化学家的工作	4
1.2.3 在动物模型上的评价	4
1.2.4 药动学和药物代谢	4
1.2.5 为药物产品的制备所做的准备	5
1.2.6 开发性标准的标志	6
1.3 影响开发性的药物传递因素	7
参考文献	8
第 2 章 口服药物传递的生理、生物化学和化学屏障	10
2.1 前言	10
2.2 药物传递的生理屏障	10
2.2.1 细胞旁路	11
2.2.2 跨细胞途径	13
2.3 药物传递的生物化学屏障	13
2.3.1 代谢酶	13
2.3.2 转运子和外排泵	14
2.4 药物传递的化学屏障	15
2.4.1 氢键形成能力	15
2.4.2 其他性质	15
2.5 增强药物跨生物屏障转运的药物修饰	15
2.5.1 前药和结构修饰	15
2.5.2 处方	16
2.6 结论	16
参考文献	16
第 3 章 中枢神经系统的药物传递途径	19
3.1 简介	19
3.1.1 中枢神经系统 (CNS) 药物传递的重要性	19
3.1.2 CNS 药物传递的细胞屏障	19
3.1.3 增加药物脑穿透的一般方法	20
3.2 药物脑部直接给药	20

3.2.1 脑内给药	20
3.2.2 鞘内给药	21
3.2.3 鼻腔给药	21
3.3 破坏 BBB	22
3.3.1 渗透剂	22
3.3.2 缓激肽类似物	23
3.3.3 烷基甘油	24
3.4 BBB 跨细胞传递途径	24
3.4.1 被动扩散	24
3.4.2 BBB 内部导向传递系统	26
3.4.3 BBB 的囊泡转运	28
3.4.4 BBB 药物外排转运系统	29
3.5 总结	32
参考文献	32

第4章 物理化学性质、处方设计和药物传递	40
4.1 前言	40
4.2 物理化学性质	41
4.2.1 溶解度	41
4.2.2 稳定性	43
4.3 处方设计	44
4.3.1 制剂过程	45
4.3.2 药物的物理化学性质对方剂设计的影响	45
4.3.3 其他事项	45
4.4 药物传递	46
4.4.1 释放持续时间	46
4.4.2 给药部位	47
4.4.3 给药方法	47
4.5 结论	48
参考文献	48

第5章 靶向生物利用度：药物传递中药物动力学与药效学问题的 新观点	51
5.1 前言	51
5.2 药物发现和开发中药物动力学/药效学 (PK/PD) 的目标	51
5.3 药物作用差异性的产生部位	51
5.4 测定特定部位药物浓度的新方法	52
5.5 机理分析和黑匣子 PK/PD 分析	53
5.6 机理性 PK/PD 模型的例子	54
5.7 总结	56
参考文献	56

第6章 系统前代谢和首过代谢	58
6.1 前言	58
6.2 I 相酶系统	58
6.2.1 酯酶或酰胺酶	58
6.2.2 细胞色素 P450 酶	59
6.2.3 含黄素的单氧化物酶	60
6.3 II 相酶系统	60
6.3.1 葡萄糖醛酸转移酶	60
6.3.2 硫转移酶	61
6.4 其他酶	61
6.5 转运子	62
6.6 研究首过代谢的方法	62
6.6.1 总则	62
6.6.2 研究首过代谢的体外方法	62
6.6.3 人体清除率预测	62
6.6.4 研究首过代谢的体内方法	64
6.6.5 筛选策略	64
6.6.6 研究首过代谢的计算机方法	66
6.7 新化学实体清除性质优化的理性思考	66
6.8 总结	66
参考文献	67
第7章 药物转运研究的细胞培养模型	72
7.1 前言	72
7.2 一般考虑	72
7.3 肠上皮组织	74
7.3.1 肠上皮屏障	74
7.3.2 肠上皮细胞培养模型	74
7.4 血-脑屏障 (BBB)	75
7.4.1 血-脑内皮屏障	75
7.4.2 血-脑屏障细胞培养模型	76
7.5 鼻和肺上皮组织	77
7.5.1 呼吸道上皮屏障	77
7.5.2 鼻上皮屏障和细胞培养模型	77
7.5.3 呼吸道上皮屏障和细胞培养模型	78
7.5.4 肺泡上皮屏障和细胞培养模型	78
7.6 眼上皮和内皮屏障	79
7.6.1 角膜上皮屏障和细胞培养模型	79
7.6.2 血液-视网膜上皮屏障和细胞培养模型	79
7.7 胎盘屏障	80
7.7.1 合胞滋养层屏障	80

7.7.2 合胞滋养层屏障和细胞培养模型	80
7.8 肾上皮组织	81
7.8.1 肾上皮屏障	81
7.8.2 肾上皮细胞培养模型	81
7.9 结论	82
参考文献	82

第8章 药物传递的前药方法

8.1 前言	88
8.2 基本概念：定义与应用	88
8.2.1 增加亲脂性以提高系统生物利用度	88
8.2.2 缓释前药系统	90
8.2.3 增强胃肠道耐受性	91
8.2.4 改善口感	91
8.2.5 减少胃肠吸收	91
8.2.6 增加水溶性	92
8.2.7 组织靶向与作用部位活化	92
8.3 前药设计思想	95
8.4 针对不同官能团的前药	97
8.4.1 含羧基或羟基化合物的酯类前药	97
8.4.2 含酰胺、酰亚胺及其他酸性-NH 化合物的前药	99
8.4.3 胺类药物的前药	101
8.4.4 含羰基化合物的前药	104
8.5 药物释放与活化机制	107
8.5.1 线性自发降解反应促进多级释放	107
8.5.2 分子内环化反应促进多级释放	109
8.5.3 通过分子内环化形成环状药物的多级激活	111
8.6 前药和知识产权——两桩法庭案例	112
参考文献	113

第9章 受体介导的药物传递

9.1 前言	117
9.2 用于药物传递的受体的选择	118
9.2.1 特异性	119
9.2.2 受体内化/再循环	119
9.3 配体药物耦联物的设计：连接基的化学	120
9.4 配体的选择	121
9.4.1 治疗药物的选择	121
9.5 叶酸介导的药物传递	122
9.5.1 FR 在肿瘤组织中的表达	122
9.5.2 叶酸受体在正常组织中的表达	123