

四川科学技术出版社

靶向给药制剂

TARGETED DRUG DELIVERY SYSTEM

廖工铁 主编



靶向给药制剂

主 编 廖工铁
副主编 张志荣
编 者 陆 彬 侯世祥 程宇慧
蒋学华 张 强 郭 平
张志荣 廖工铁

江苏工业学院图书馆
藏书章

四川科学技术出版社

靶向给药制剂

编 著 者 廖工铁
责任编辑 康利华
封面设计 李楠
技术设计 康永光
责任校对 戴林等
责任出版 何明理
出版发行 四川科学技术出版社
成都盐道街3号 邮编 610012
开 本 787×1092 毫米 1/16
印 张 27.125 字数 720 千
插页 4
印 刷 成都宏明印刷厂
版 次 1997 年 8 月成都第一版
印 次 1997 年 8 月第一次印刷
印 数 1—3000 册
定 价 40.00 元
ISBN7-5364-3661-0/R·788

■ 版权所有·翻印必究 ■

■ 本书如有缺损、破页、装订错误,请寄回印刷厂调换。

■ 如需购本书,请与本社邮购组联系。
地址/成都盐道街3号
邮编/610012

内 容 简 介

靶向给药是治疗局部疾病的理想给药方式。靶向给药制剂是治疗局部疾病理想的药物制剂,近 20 年来,在国外,靶向给药制剂的研究已成为药学研究领域的一个热门课题,国内从 80 年代中期开始也方兴未艾。

本书以我校 80 年代以来在靶向给药制剂方面的研究内容为基本内容,结合国内外靶向给药制剂研究的进展,比较全面而系统地阐述白蛋白微球制剂、明胶微球制剂、乙基纤维素微球制剂、淀粉微球制剂、聚氰基丙烯酸烷酯毫微粒制剂、聚乳酸毫微粒制剂等的研究方法、内容、进展和应用,并以研究实例为基础对以上各类靶向给药制剂的制备工艺、质量评价、体内分布、体内代谢及制剂学性质进行了详尽的论述。

本书可供药学、生物学、分子生物学、肿瘤学、内科学、外科学、核医学等有关学科大学生、研究生和基础与临床工作者参考。

前 言

靶向给药制剂是近 20 年来药学领域的热门研究课题，国内外学者已有较多报道。已取得了较大的进展，1984 年 Couvreur P 等已以他们的研究成果为基本内容出版了《Targeting drug》一书。Florence AT 也于 1993 年开始主编出版发行“Journal of Drug Targeting”。我校自 80 年代以来开展了明胶微球、白蛋白微球、乙基纤维素微球、聚氰基丙烯酸烷酯毫微粒、聚乳酸毫微粒、磷脂毫微粒等的研究，涉及抗癌药、抗感染药、抗真菌药、中药有效成分等较多品种。已积累了较多的研究资料。为了加强学术交流，推动国内靶向给药制剂研究的深入和向产业化方向发展，我们组织我院直接负责和参加靶向给药制剂研究的具有一定学术水平的人员编著了《靶向给药制剂》一书。

本书较为详尽地阐述了靶向给药制剂的概念，几类靶向给药制剂的研究内容和方法。重点是以我校在微球、毫微粒方面的研究成果为基本内容，系统地叙述了明胶微球、白蛋白微球、联糖白蛋白微球、乙基纤维素微球、淀粉微球、聚氰基丙烯酸烷酯毫微粒、聚乳酸毫微粒的制备工艺、质量评价、体内分布代谢及制剂学性质；对研究过程、实验方法和结果进行了详尽地描述，对实验结果进行了较深入的讨论，以便读者参考应用。如本书能为我国靶向给药制剂的研究和开发起到一定的促进作用，编者将会感到欣慰。

由于研究涉及学科多，内容多，工作量大。编者囿于知识水平的限制，加之编写仓促，谬误之处在所难免，若能承蒙各方面读者、同仁、专家不吝赐教，我们将十分感激。

廖工铁

1997 年 4 月于成都华西医科大学

FD22 / 34 70

目 录

前 言

第一章 绪 论	(1)
---------	-----

第一篇 靶向给药微球的研究

第二章 靶向给药微球的研究内容和方法	(4)
--------------------	-----

第一节 微球的制备工艺研究内容及方法	(6)
--------------------	-----

一、加热固化法	(7)
---------	-----

二、加交联剂(催化剂)固化法	(7)
----------------	-----

三、挥发溶媒聚合法	(8)
-----------	-----

四、照射聚合法	(9)
---------	-----

第二节 微球的物理化学稳定性及临床制剂的研究	(9)
------------------------	-----

一、微球的沉降速度	(9)
-----------	-----

二、微球的分散性	(10)
----------	------

第三节 微球的体内过程研究	(10)
---------------	------

一、微球在体内的分布及释药	(10)
---------------	------

二、微球靶向给药的药代动力学与微球制剂的设计	(13)
------------------------	------

第四节 靶向微球给药新剂型的质量评价内容和方法研究	(13)
---------------------------	------

1. 微球形态、粒径大小及其分布	(13)
------------------	------

2. 微球的载药量及包封率	(14)
---------------	------

3. 微球的溶胀率和溶胀压测定	(15)
-----------------	------

第三章 白蛋白微球的研究	(17)
--------------	------

第一节 白蛋白微球的研究进展	(17)
----------------	------

一、白蛋白的性质、组成和毒性	(17)
----------------	------

二、白蛋白微球的作用机理	(17)
--------------	------

三、白蛋白微球的制备方法及其对体内过程的影响	(18)
------------------------	------

四、白蛋白微球的体内研究	(18)
--------------	------

五、主动靶向的磁性白蛋白微球	(19)
第二节 白蛋白微球作为肝靶向给药载体的研究	(21)
一、均匀设计优选微球的制备工艺	(21)
二、 ¹²⁵ I-白蛋白微球体内行为研究	(23)
三、讨 论	(25)
第三节 肝靶向去甲斑蝥酸钠白蛋白微球的研究	(26)
一、去甲斑蝥酸钠 (Sodium norcantharidate, Na ₂ NC) 的制备	(27)
二、Na ₂ NC AM 载药性能研究	(27)
三、微球体外释药试验	(28)
四、冷冻干燥的影响	(28)
五、 ⁶⁰ Co 辐照灭菌试验	(29)
六、稳定性试验	(29)
七、讨 论	(29)
第四节 肝靶向米托蒽醌白蛋白微球的研究	(30)
一、米托蒽醌白蛋白微球制备工艺研究	(30)
二、米托蒽醌白蛋白微球的有关性质研究	(31)
三、DHAQ-BSA-MS 与 DHAQ 注射液在动物体内的分布比较研究	(33)
四、讨 论	(35)
第五节 米托蒽醌白蛋白微球和联糖白蛋白微球的制备及其肝靶向性比较研究	(36)
一、米托蒽醌白蛋白微球的制备工艺及其性质研究	(37)
二、联糖白蛋白微球的制备及其性质研究	(51)
三、DHAQ 白蛋白微球和联糖 DHAQ 白蛋白微球肝靶向性的比较	(60)
第六节 肺靶向顺铂白蛋白微球的研究	(72)
一、肺靶向顺铂白蛋白微球制备工艺研究	(72)
二、肺靶向顺铂白蛋白微球的质量考察	(73)
三、肺靶向顺铂白蛋白微球动物体内研究	(74)
四、讨 论	(76)
第七节 颈外动脉栓塞用顺铂白蛋白微球的研究	(77)
一、顺铂白蛋白微球的制备	(77)
二、顺铂白蛋白微球的大小、分布与形态	(77)
三、顺铂白蛋白微球中顺铂的含量测定	(78)
四、顺铂白蛋白微球的体外释药试验	(78)
五、稳定性试验	(78)
六、灭菌试验	(79)
七、动物实验	(79)
八、讨 论	(79)
第四章 明胶微球的研究	(81)
第一节 概述	(81)
第二节 明胶微球的研究内容与方法	(82)

一、明胶材料	(82)
二、靶向性载体明胶微球的制备工艺	(83)
三、靶向性载体明胶微球的体外释药研究	(105)
四、靶向性载体明胶微球的体内研究	(109)
第三节 肺靶向明胶微球的实例	(111)
一、抗肺癌药米托蒽醌肺靶向明胶微球	(111)
二、抗结核病药硫酸链霉素肺靶向明胶微球	(127)
三、抗肺动脉高压的盐酸川芎嗪肺靶向明胶微球	(134)
第五章 乙基纤维素微球的研究	(153)
第一节 乙基纤维素微球的研究内容、方法及进展	(153)
一、制备方法 & 影响载药量的因素研究	(153)
二、形态学研究	(154)
三、体外释药研究	(154)
四、动脉栓塞试验及临床应用	(155)
第二节 肝动脉栓塞米托蒽醌乙基纤维素微球的研究	(157)
一、DHAQ-EC-MS 的制备	(157)
二、DHAQ-EC-MS 的质量考察	(159)
三、DHAQ-EC-MS 混悬注射液的制备及稳定性考察	(160)
四、DHAQ-EC-MS 肝动脉栓塞的药动力学试验	(161)
五、讨 论	(161)
第六章 淀粉微球的研究	(163)
第一节 淀粉微球的研究与应用	(163)
一、制备工艺的研究	(163)
二、淀粉微球的载药方式	(164)
三、淀粉微球的作用机理	(165)
四、淀粉微球的体内研究及临床应用	(165)
第二节 肝动脉栓塞米托蒽醌淀粉微球的研究	(166)
一、肝动脉栓塞米托蒽醌淀粉微球的制备工艺及其特性研究	(168)
二、肝动脉栓塞用 DHAQ-S-MS 干混悬剂的制备及其质量研究	(180)
三、DHAQ-S-MS 在动物体内的药代动力学研究	(186)
四、结 论	(191)

第二篇 靶向给药毫微粒的研究

第七章 靶向给药毫微粒的研究内容和方法	(192)
一、概 述	(192)

二、载药毫微球的制备方法	(192)
三、载药毫微粒的制备工艺	(203)
四、毫微粒的体内研究	(205)
五、结 论	(210)
第八章 肝靶向米托蒽醌毫微球的研究	(222)
第一节 均匀设计法优选米托蒽醌毫微球的制备工艺	(222)
一、单因素试验法初选制备条件	(222)
二、用均匀设计试验法优选 DHAQ-PBCA-NS 制备条件和工艺	(223)
三、用优化条件制备的 DHAQ-PBCA-NS 的质量考察	(225)
四、讨 论	(226)
第二节 米托蒽醌毫微粒静脉冻干注射剂的研究	(227)
一、DHAQ-PBCA-NP 冻干注射剂处方及工艺	(227)
二、DHAQ-PBCA-NP 冻干注射剂的有关性质	(227)
三、DHAQ-PBCA-NP 冻干注射剂中 DHAQ 的含量	(228)
四、DHAQ-PBCA-NP 冻干注射剂的初步稳定性考察	(228)
五、讨 论	(229)
第三节 米托蒽醌毫微球体释药规律考察	(230)
一、释药介质与稳定剂的选择	(230)
二、测定波长的确定	(231)
三、标准曲线的制备	(231)
四、累积释药量的测定	(231)
五、DHAQ-PBCA-NS-FDI _n 释药规律分析	(232)
六、讨 论	(233)
第四节 米托蒽醌毫微球在裸小鼠人肝癌模型体内的靶向性研究	(233)
一、实验材料	(233)
二、方法与结果	(233)
三、讨 论	(237)
第五节 米托蒽醌毫微粒冻干静脉注射剂的药代动力学研究	(238)
一、材料和方法	(238)
二、结 果	(239)
三、讨 论	(240)
第六节 米托蒽醌聚氰基丙烯酸正丁酯毫微球抗肝癌效果的初步观察	(242)
一、材料和方法	(242)
二、结 果	(242)
三、讨 论	(242)
第七节 肝靶向米托蒽醌毫微球的急性毒性研究	(245)
一、材料与方法	(245)
二、结 果	(245)
三、讨 论	(246)

第九章 肝靶向阿克拉霉素 A 聚氰基丙烯酸异丁酯毫微粒的研究	(248)
第一节 阿克拉霉素 A 聚氰基丙烯酸异丁酯毫微粒制备条件优化	(248)
一、仪器与药品	(249)
二、均匀设计与实验方法	(249)
三、形态观察与粒径测定	(250)
四、数据处理与结果分析	(250)
五、讨 论	(251)
第二节 阿克拉霉素 A 在聚氰基丙烯酸异丁酯毫微粒上的吸附研究	(252)
一、仪器与药品	(252)
二、方法与结果	(252)
三、结论与讨论	(254)
第三节 吸附法制备阿克拉霉素 A 聚氰基丙烯酸异丁酯毫微粒的研究	(255)
一、实验材料	(255)
二、IBC-NP 制备条件优化	(255)
三、ACM-IBC-NP 制备条件优化	(256)
四、ACM-IBC-NP 的质量考察	(256)
五、结论与讨论	(257)
第四节 阿克拉霉素 A 聚氰基丙烯酸异丁酯毫微粒冻干针剂的研究	(258)
一、实验材料	(258)
二、处方与工艺	(259)
三、质量考察	(259)
四、差示扫描量热分析	(260)
五、吸湿性考察	(260)
六、稳定性试验	(260)
七、体外释药试验	(261)
八、讨 论	(261)
第五节 阿克拉霉素 A 毫微粒冻干针剂含量测定方法	(262)
一、仪器与药品	(262)
二、分光光度法	(262)
三、高效流相色谱法	(264)
四、结论与讨论	(264)
第六节 阿克拉霉素 A 聚氰基丙烯酸异丁酯毫微粒动物体内分布研究	(265)
一、实验材料	(265)
二、方法与结果	(265)
三、结论与讨论	(268)
第七节 肝靶向阿克拉霉素 A 聚氰基丙烯酸异丁酯毫微粒药物动力学研究	(269)
一、材料与方法	(269)
二、结 果	(270)
三、结论与讨论	(272)

第八节 阿克拉霉素 A 聚氰基丙烯酸异丁酯毫微粒冻干针剂体内外抗肝癌活性	(273)
一、材料与方法	(273)
二、结 果	(274)
三、讨 论	(276)
第十章 庆大霉素毫微球的研究	(278)
第一节 硫酸庆大霉素聚氰基丙烯酸正丁酯毫微球的制备工艺研究	(278)
一、材料与仪器	(278)
二、实验方法	(278)
三、实验结果	(279)
四、讨 论	(281)
第二节 庆大霉素氰基丙烯酸丁酯毫微球冻干注射剂的制备及其特性	(282)
一、材料与仪器	(282)
二、实验方法	(282)
三、结果与讨论	(283)
第三节 硫酸庆大霉素毫微球的体外细胞摄取及 iv 给药后肝脏的电子显微镜观察	(287)
一、仪器、试药与动物	(287)
二、小鼠腹腔巨噬细胞与大鼠肝细胞对 GM-PBCA-NP 的体外摄取研究	(288)
三、GM-PBCA-NP 体内摄取的电子显微镜观察	(293)
第四节 硫酸庆大霉素聚氰基丙烯酸正丁酯毫微球体内外抗菌活性和毒性研究	(294)
一、实验材料	(295)
二、GM-PBCA-NP 体外抗菌活性的测定	(295)
三、GM-PBCA-NP 对感染鼠伤寒沙门氏菌的 C ₅₇ BL/6j 小鼠治疗研究	(296)
四、GM-PBCA-NP 的毒性研究	(302)
第十一章 低毒二性霉素 B 靶向毫微粒药物输送系统研究	(307)
第一节 二性霉素 B 毫微粒制备工艺筛选	(309)
一、实验方法	(309)
二、影响 AmB 毫微粒粒度的因素	(310)
三、有关性质及质量研究	(312)
第二节 体内外毒性试验	(317)
一、人体红细胞毒性实验	(317)
二、体外抗菌活性研究	(318)
三、体内急性毒性预试	(322)
四、AmB-PLA-NP (A:C, 1:1) 体内药效初探	(322)
五、结 论	(324)
第三节 稳定性研究	(324)

一、化学稳定性	(325)
二、物理稳定性	(327)
三、讨 论	(328)
第四节 小鼠急性毒性及体内药效学研究	(329)
一、小鼠急性毒性试验	(329)
二、抗感染药效试验	(330)
三、讨 论	(333)
第五节 AmB 体内分布及药物动力学研究	(334)
一、AmB 的生物样品测定方法	(334)
二、体内分布研究	(339)
三、AmB 房室动力学模型及非室动力学模型处理	(347)
四、数据分析结果及讨论	(347)
五、AmB-Cnol-Np 的生理动力学模型研究	(355)
第六节 AmB-Cnol-Np 结构特性及分子间相互作用研究	(364)
一、DSC 研究	(364)
二、AmB-Cnol-Np 结构特性及分子相互作用研究	(364)
三、小 结	(370)
第十二章 柔红霉素聚氰基丙烯酸正丁酯毫微粒的研究	(373)
第一节 柔红霉素聚氰基丙烯酸正丁酯毫微粒制备工艺研究	(373)
一、DNR 水溶液稳定性考察	(373)
二、单因素试验初选制备条件	(375)
三、用系统全面反馈动态技术优化 DNR-PBCA-NP 制备条件和工艺	(376)
四、影响 DNR-PBCA-NP 载药性的因素	(378)
五、讨 论	(380)
第二节 DNR-PBCA-NP 胶体溶液质量评价	(380)
一、形态观察与粒径测定	(381)
二、胶粒动电位测定	(382)
三、表面张力	(383)
四、DNR-PBCA-NP 胶体溶液中药物含量测定	(383)
五、DNR-PBCA-NP 包封率载药量的测定	(385)
六、DNR-PBCA-NP 胶体溶液物理稳定性考察	(386)
七、讨 论	(387)
第三节 柔红霉素聚氰基丙烯酸正丁酯毫微粒冻干注射剂的研究	(387)
一、DNR-PBCA-NP 冻干针剂处方及工艺研究	(388)
二、DNR-PBCA-NP 冻干针剂质量考察	(389)
三、讨 论	(391)
第十三章 肝靶向羟基喜树碱缓释毫微球的研究	(393)
第一节 羟基喜树碱聚氰基丙烯酸正丁酯毫微球的制备工艺研究	(393)

一、仪器与试药	(393)
二、HCPT 的溶解性考查	(393)
三、二步法制备 HCPT-PBCA-NP 胶体溶液	(395)
四、二步法制备的 HCPT-PBCA-NP 体外释药性质考察	(406)
五、HCPT-PBCA-NP 保护胶体液的制备及释药性考察	(407)
六、讨 论	(408)
第二节 羟基喜树碱聚氰基丙烯酸正丁酯毫微粒冻干针剂的研究	(410)
一、HCPT-PBCA-NP 冻干针剂有关性质研究	(410)
二、HCPT-PBCA-NP 冻干针剂体外释药规律	(413)
三、讨 论	(414)
第三节 静脉注射用羟基喜树碱毫微粒在动物体内的靶向性研究	(416)
一、血浆及各器官中 HCPT 含量测定方法	(416)
二、HCPT-PBCA-NP 冻干剂在小鼠体内分布研究	(418)
三、讨 论	(418)
第四节 静脉注射用羟基喜树碱毫微粒在动物体内的药物代谢动力学初步研究	(419)
一、仪器、药品与动物	(420)
二、方法与结果	(420)
三、讨 论	(423)

第一章 绪 论

众所周知,疾病有全身性的,也有局部性的。目前广泛使用的普通片剂、丸剂、胶囊剂、注射剂、缓释制剂等常用剂型,对于治疗全身性疾病是合适的,但对局部性疾病如肝炎、肝寄生虫、肺结核和各种实体瘤的治疗就不尽合适了。因为这些普通剂型给药后,药物在体内各器官、组织中的分布几乎仅取决于药物分子本身的性质,几乎是全身分布。对那些药理作用强烈的药物如抗癌药,在治疗过程中就容易出现严重的毒副反应。因此,多年来人们一直在探寻各种治疗方法和药物剂型,希望能将药物浓集在病变部位,而不分布或少分布在其他正常部位,使药物只在病变部位发挥作用,而对其他部位不产生或少产生效应。

多年来,医学家们发展了不同的可将药物给至病变部位的治疗方法,如穿刺给药,即将药物注射剂经穿刺给至病变部位;或手术局部给药,即经手术暴露病变部位,然后将药物水剂或粉剂涂于病变区,或将药物水剂灌注入病变器官的血管中。近年又发展了介入疗法,即通过股动脉或颈动脉插管将药物注射剂灌注到脑、肝、肺等有病变的脏器动脉血管中。这些治疗方法的运用,大大地提高了药物对某些局部疾病的治疗效果,如对肝癌患者采用介入疗法可明显延长生存期^[1]。这些治疗法的最大缺点是给药繁琐,同时给患者带来了经受手术等的痛苦。

药学家们则从药物剂型上作了较多的探索。如早期的药学家制备的膏药、局部用散剂等就是根据局部疾患设计的外表局部疾患定向给药剂型。近代药学家发展的部分眼科给药系统,如眼膏、眼药水;宫内给药系统,如节育环、避孕膜剂;部分腔道腔室给药制剂如栓剂、肠溶制剂等是为某些人体腔道局部病变设计的定向剂型。现代药学家研究的血管栓塞微球类剂型是为配合医学家们发展的局部给药治疗方法而发展的缓释长效剂型。栓塞微球类剂型解决了局部涂布、灌注、介入药物注射剂在局部很快进入血循环从而再分布于全身的缺点,能使药物在局部发挥较长的疗效。近年来,药学家们通过许多的探索,又发展了毫微粒、毫微囊、磁性微球、脂质体、复合乳剂、红细胞载体、免疫毫微粒、免疫脂质体、受体毫微粒、受体脂质体、药物—大分子结合物、药物—受体结合物、药物—单克隆抗体结合物等新剂型和前体药物,这些剂型和前体药物可通过静脉、动脉、腹腔注射,有的还可通过口服给药,而使药物自动浓集于某些病变器官、组织或细胞。这类新剂型或前体药物被统称为靶向给药系统(Targeted Drugs Delivery System, TDDS)。有人将药物剂型的发展过程分为四个阶段,第一代是一般剂型,如丸剂、片剂、注射剂等;第二代是缓释制剂和前体药物;第三代是控释制剂;第四代即是近年发展的靶向给药系统,又叫靶向制剂^[2,3]。至今,药物靶向制剂的品种已发展了多种;按照药物靶向制剂的载体形态和类型可分为微球剂、毫微球剂、脂质体、复合乳剂、药物—载体分子结合物等多种,按照药物靶向制剂的靶向性源动力可分为主动靶向制剂(TDDS本身主动寻找靶点)和被动靶向新制剂(TDDS被动地被机体摄取到靶区),笔者认为第一种分类方法未能体现各种药物靶向制剂的本质特征,而仅注重于外观形态,第二种分类方法仅粗略地体现了各种靶向制剂的本质,未能反映各种TDDS的个别特征。因此,笔者按照各种药物靶向制剂的靶向性机理,将其分为生物物理靶向制剂、生物化学靶向制剂、生物免疫靶向制和双重、多重靶向制剂等几类。

生物物理靶向给药制剂是依据机体不同的组织部位的生理学特性对不同大小微粒的不同阻留性而建立的 TDDS, 主要是微粒分散体系。它们是利用液晶、液膜、脂质、类脂质、蛋白、生物降解高分子物质作为载体, 将药物包裹或嵌入制成各种类型的胶体或混悬系统, 如复合乳剂、脂质体、毫微球、毫微囊、微球等。注射给药后, 由于生物体内的物理和生理作用能使这些胶体或混悬微粒选择性地聚集于肝、脾、肺、淋巴等部位, 释放药物而发挥疗效。这类靶向给药制剂的靶向原理基于以下三个特征:

1. 静脉、动脉或腹腔注射 $0.1 \sim 0.2 \mu\text{m}$ 的微粒系统, 很快被网状内皮系统 (RES) 的巨噬细胞从血液中清除, 最终到达肝脏枯否氏 (Kupffer) 细胞的溶酶体中。小于 100nm , 大于 50nm 的微粒能进入肝实质细胞中; 小于 50nm 的微粒能透过肝脏内皮, 或者通过淋巴传递到达脾和骨髓, 也可能到达肿瘤组织。

2. 静脉注 $7 \sim 12 \mu\text{m}$ 的微粒, 可被肺机械性滤阻而摄取。

3. 动脉注射大于 $12 \mu\text{m}$ 的微粒, 可阻滞于毛细血管床, 到达肝或肾和荷瘤器官中。

因此对于这类靶向给药制剂, 改变微粒的大小和它的给药途径, 可以控制其靶向性。例如注射大于 $15 \mu\text{m}$ 的微粒至肠系膜动脉、门静脉或肾动脉, 可使微粒分别被肠、肝或肾完全摄取。

影响这类靶向给药制剂靶向性的性质除颗粒大小以外, 还有表面电荷、表面疏水性质和表面吸附大分子等性质。例如在聚苯乙烯微球表面包被上非离子表面活性剂 Pluronic108 (聚氧乙烯—聚氧丙烯嵌段共聚物), 降低微球的 Zeta 电位, 肝脏摄取量减少, 而肺的摄取量显著增加。一般而言, 表面带负电荷的微粒易被肝脏摄取, 表面带正电荷的微粒易被肺脏摄取。微粒的疏水性也为药物定向的重要因素, 疏水性微粒易被网状内皮系统摄取; 亲水性微粒表面吸附了免疫球蛋白后呈疏水性, 不易被巨噬细胞吞噬。在 $1 \sim 2 \mu\text{m}$ 微球内包裹磁性微粒, 用二度空间磁场在体外操纵, 可使微球到达需要部位。近来也有报道将抗肿瘤药物微球注射于动脉内, 造成荷瘤器官的大小动脉暂时性阻塞, 延长药物的滞留时间, 保持浓度梯度, 使吸收增加, 从而使疗效增加。

这类靶向给药制剂用以载药的载体有复合乳剂、脂质体、微球、毫微球、毫微囊和磁性微球等。

生物化学靶向给药制剂是指利用生物体内某些部位或某种病变区的特殊生物化学环境而设计的靶向释药给药制剂。

生物化学靶向给药制剂的产生和发展, 依赖于生物化学、分子生物学、分子病理学和分子药理学等的研究成果和成就。对于疾病, 在病理学、分子病理学、分子生物学、生物化学等对其发病机制、生化过程研究阐明之后, 药剂学家就可根据疾病的分子基础设计靶向给药新剂型。如近年的研究发现, 肿瘤病变部位的体温要比正常部位的体温高, 药剂学家就设计了热敏感脂质体; 随后又发现癌变组织的组织间液的 pH 比正常组织低, 药剂学家又设计了 pH 敏感脂质体。遗憾的是, 至今人类对许多疾病的分子生物学基础、生物化学过程尚未研究阐明, 因而发展的生物化学靶向制剂也不多。目前, 已有的报道几乎仅限于 pH 敏感脂质体、热敏感脂质体和酶敏感脂质体。

生物免疫靶向给药制剂是利用生物的受体、免疫机能而设计的 TDDS, 如肝细胞膜上存在糖蛋白的受体, 采用糖蛋白作为药物载体而将药物导向肝细胞。又如可以通过杂交瘤技术制备出肿瘤细胞的单克隆抗体, 用此单克隆抗体即可将药物导向肿瘤细胞。双重和多重靶向给药制剂是利用上述多种机理制成的靶向性较利用以上单一机理制备的 TDDS 更高的或可改变其靶向部位的靶向给药系统, 如在毫微粒表面包被某些可改变其表面张力、表面电荷等

的物质如表面活性剂等。可增加或改变其靶向性,在脂质体或毫微粒表面结合受体底物或单克隆抗体可使其靶向性增加或改变靶向部位。

靶向给药制剂自 70 年代末诞生以来,就受到人们特别是医药学家的高度关注,80 年代世界上一些发达国家如美国、日本、德国、法国、英国、瑞典、瑞士等以及中国、比利时、新西兰、荷兰、土耳其、前苏联等国学者相继开始对脂质体、毫微粒、微球、药物-抗体偶联物、毫微球-抗体偶联物、脂质体-抗体偶联物等进行了广泛深入的研究。到 80 年代中期世界上创办了这方面的期刊杂志,如《Microencapsulation》。1993 年又由 A. T. Florence 主编创办了《Journal of Drug Targeting》,专门刊载 TDDS 的研究论文。国际上各国药学、医学方面的科技期刊杂志也陆续刊载了不少的 TDDS 研究论文,使这一领域成了本世纪末医药学上的一个热门研究领域,并取得了可喜的成果。这些成果主要集中在各种 TDDS 的制备方法、性质、体内靶向性研究、体内代谢规律、动物病理模型上的药效和毒性等方面的研究。至今,对各种 TDDS 的靶向机理、制备方法、特征、体内分布和代谢规律等都有了较为清楚的认识。有的 TDDS 如毫微粒已用于临床研究,有的 TDDS 已进入临床使用,有的已投入模型生产。如 80 年代中期美国就成立了数家公司专门从事脂质体的研究开发,如 Liposome 公司、LTI 公司、Medicontrol 公司和 Adgus 公司等,这些公司都拥有专利产品,如 Liposome 公司的脱水脂质体, LTI 公司的阿霉素脂质体。有关资料报道,到 1995 年美国在靶向给药制剂方面的产值达到数亿美元。在瑞典已经有淀粉微球的商品 Spherex 出售。在日本,1988 年成立了有 500 多家成员的药物传输系统学会,著名药剂学家永井恒司教授任第一届主席。该会有 500 多家成员,这些成员包括制药企业、研究单位和政府部门。许多大制药企业集体组织了药物传输系统研究所,由田边制药厂的 Yukio 先生任所长。

我国自 80 年代开始 TDDS 的研究工作。在脂质体的制备、稳定性、药效等方面有深入研究,而且在世界上首创了中草药脂质体并投产上市。在药物-糖蛋白受体结合物、药物-抗体结合物、白蛋白微球、白蛋白毫微粒、明胶微球、聚氰基丙烯酸酯毫微粒、聚乳酸毫微粒、乙基纤维素微球等方面也做了大量深入的研究工作。目前已开始了单抗免疫毫微粒和糖蛋白受体毫微粒等的研究,可望取得更大的成就。

至今,虽然靶向给药制剂的研究已取得了可喜的成就,但是该类剂型向生产的转化尚存在不少的问题,如工艺复杂和载药量小的问题,稳定性较差的问题,适于临床给药的制剂学问题,体内代谢动力学模型问题, TDDS 完整的质量评价项目和标准问题,体内生理作用问题等等。只有逐步研究解决了这些问题, TDDS 才有可能大量投入生产和使用,成为人类的常用剂型。

鉴于脂质体已有专著出版^[1],生物化学和生物免疫靶向制剂的报道尚不多,故本书主要阐述生物物理靶向制剂中的微球和毫微粒方面的研究成果。

(张志荣 廖工铁)

参 考 文 献

1. 谷铤之主编,现代肿瘤学(临床部分),北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1993:489。
2. 永井恒司,开发新药的药剂学途径,药学通报,1987;22(7):434
3. 奚念朱,制剂的开发研究,中国药学杂志,1992;27(10):592
4. 顾学裘主编,中国多相脂质体研究,北京:中国医药科技出版社,1996。

第一篇 靶向给药微球制剂

第二章 靶向给药微球的研究内容和方法

微球 (Microspheres) 是指药物分子分散或被吸附在高分子聚合物载体中而形成的微粒分散系统。其微粒大小不等, 一般为几微米, 有的达数百微米。在制剂上多数产品为冻干的流动性灭菌粉末, 亦有混悬剂。

微球主要由药物和载体组成。目前研究用药多为抗癌药, 也有抗菌素、抗结核药、抗寄生虫药、平喘药、疫苗及其他。微球的载体材料应是无毒的, 最好是可生物降解的, 常用的载体材料见表 2—1, 其中蛋白质是一种最常用的载体材料。蛋白质是由众多的氨基酸所组成

表 2—1 各种微球的载体材料

载体基质	微球直径 (μm)	作用方式或给药途径	药 物
乳糜微粒	0.1~0.5	释药于肿瘤细胞 静脉注射后释药于肾上腺和卵巢 静脉注射后亲溶酶体性	凝血因子Ⅷ
低密度脂蛋白	0.017~0.025		甲氨蝶呤等抗癌药
高密度脂蛋白	0.007~0.012		G-脂多糖
聚氰基丙烯酸烷酯	0.2		抗有丝分裂药 (如正定霉素) 放线菌素 D 等
磁性聚氰基丙烯酸 异丁酯	0.213 0.22	血液葡萄糖调节剂 关节内注射 磁导向可生物降解的靶位给药系统	胰岛素 双醋酸去炎松
聚 (甲基丙烯酸甲酯)	0.1~1.0	疫苗治疗	疫 苗
聚酰胺	60~120	口服酶制剂	L-蔗糖酶
磁性淀粉	1~50	静脉注射后, 体外磁场的导引下 移向肿瘤细胞	乙醇胺
淀 粉	43	暂时性肠低氧以防护辐射	不使用药物
淀 粉	40	与细胞生长抑制剂同时动脉内给药	5-Fu、放射菌素 D
(Spherex)			
白蛋白	0.1~1	静脉内注射免疫制剂, 治疗 RES 感染 (如组织胞浆菌病, 伤寒)	6-巯基嘌呤 8- ¹⁴ C 水合物