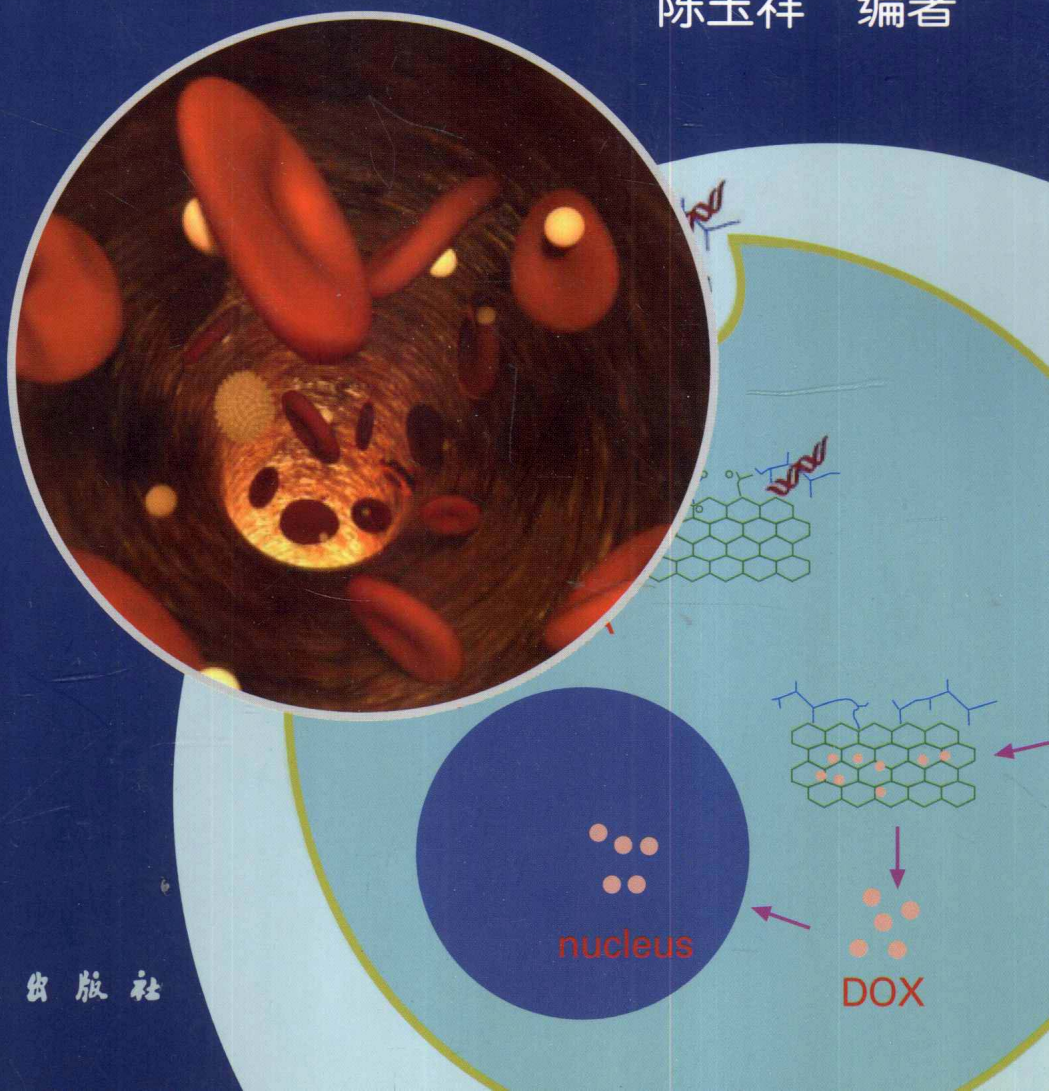


纳米药物评价 技术与方法

Nanomedicine Evaluation and Methods

陈玉祥 编著

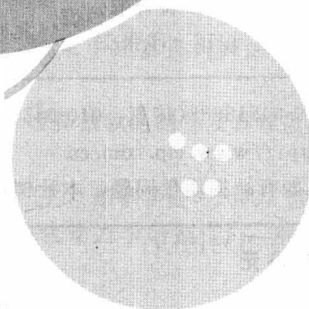


化学工业出版社

纳米药物评价 技术与方法

Nanomedicine Evaluation and Methods

陈玉祥 编著



化学工业出版社

· 北京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

纳米药物评价技术与方法/陈玉祥编著. —北京: 化学工业出版社, 2012. 2
ISBN 978-7-122-13220-8

I. 纳… II. 陈… III. 纳米材料-应用-药理学-评价
IV. R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 003865 号

责任编辑: 傅四周 余晓捷
责任校对: 郑 捷

装帧设计: 刘丽华

出版发行: 化学工业出版社 (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: 三河市万龙印装有限公司
787mm×1092mm 1/16 印张 17 字数 432 千字 2012 年 4 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: 79.00 元

版权所有 违者必究

前 言

纳米科技已经成为 21 世纪前沿科学技术之一，其对经济和社会发展所产生的潜在影响，已经成为全球关注的焦点。国际纯粹与应用化学联合会（IUPAC）会刊在 2006 年 12 月评论：“现在的发达国家如果不发展纳米科技，今后必将变成第三世界发展中国家。”因此，世界各国，尤其是科技强国，如美国、日本、德国等国家均已将纳米生物技术作为 21 世纪的科研优先项目予以重点发展。迄今为止，人类已经在纳米药物方面取得了卓越的成绩，比如以纳米级的粒子作为药物载体或将药物制成纳米级粒子，其微小的粒度及显著的表面特性为药物研发及药物传导开创了一个崭新的途径；利用纳米技术可以实现癌症的早期诊断；研制治疗癌症的“纳米生物导弹”等。我们相信在未来的几年里将有更多的纳米药物应用于临床来解决各种医学难题。

全球范围内纳米药物研究方兴未艾，对其安全性和有效性的评价显得尤为重要。为此，本书作者查阅了近十年来关于纳米药物及其相关的一些文献及著作，结合自己三十年来药物研究及近十年来开展纳米药物研究的工作经验，编写了本书，试图系统阐述纳米药物的评价技术和方法，使纳米药物这一新兴学科体系更加全面。本书共有八章。在概述中简要介绍了纳米药物的发展概况，纳米药物评价的目的意义、内容、程序，以及纳米药物临床研究结果的评估以及临床药理评价中存在的问题和解决办法。第二章到第七章分别系统介绍了纳米药物的药学评价、临床前药理学评价、临床前毒理学评价、临床药理研究，详细讲述了 I、II、III、IV 期临床试验研究方法，当中存在的问题和解决办法，以及纳米药物评价中的统计处理和评价的组织管理，包括美国与欧盟的新药评价组织及欧盟药品注册的申请类别。第八章详细阐述了纳米药物的新技术和新方法，其中介绍了将传统中药制成纳米制剂的原理及方法。

希望本书的出版能够为从事纳米药物评价的同仁们提供参考，同时也希望能够对我国纳米药物的研究起到一定的推动作用。

本书作者陈玉祥博士，系中南大学药学教授，中国纳米生物技术协会副秘书长、AOACI 国际会员，在多家国内外杂志包括纳米药物杂志担任审稿员或英文责任编辑。1997 年、2003 年两次获得国家留学基金的资助赴欧美留学，将生物技术与药物研究有机地结合，获得过国家“863”项目、国家重大研究计划及省自然科学基金重点项目的支持，完成了二十余个国家新药的研究工作。出版了《分子药剂学》、《生物大分子的 X 射线晶体学》等专著，发表 120 余篇研究论文。本书在编著的过程中得到了卫生部纳米生物技术重点实验室研究生王宁、胥洪鹏、郭春芳、仇凯、刘欢、陈果，中南大学药学院研究生肖祎云、张秀珍等的大力支持和帮助，在此一并致谢。

鉴于纳米药物是一个发展迅速的领域，日新月异，加之时间较仓促且编写人员水平有限，书中难免有不足之处，敬请各位读者批评指正。

目 录

第一章 概述	1
第一节 纳米药物概况	2
一、科研前沿	2
二、现实需要	4
三、对学科发展意义深远	8
第二节 评价的目的与意义	9
一、减低毒性	10
二、提高药效	13
三、质量可控	14
四、我国的纳米药物评价	14
第三节 纳米药物评价内容	15
一、按评价学科分	15
二、按新药审批办法申报内容分	18
第四节 纳米药物评价程序	19
一、基本程序	19
二、临床前评价和临床评价	21
三、临床验证计划的制定	23
第五节 临床研究结果的评估	25
一、试验设计	25
二、数据的收集	25
三、结果的分析判断	27
第六节 临床药理评价中存在的问题及解决方法	27
一、I 期临床试验	27
二、II 期临床试验	28
三、III 期临床试验	29
四、生物利用度研究中存在的问题	30
参考文献	30
第二章 药学评价	33
第一节 概述	34
一、药学评价的主要内容	34
二、药学评价程序	37
第二节 载体的药学评价	40
一、化学结构的确证	40
二、规范化命名	48
三、理化性质的研究	50
四、质量研究	51

五、稳定性研究	55
第三节 制剂的药学评价	55
一、剂型的确定	55
二、制剂的命名	56
三、生物特性表征	57
四、生物利用度试验	58
五、稳定性试验	59
第四节 纳米药物质量标准的研究	60
一、质量标准的分类	61
二、药品质量标准的制定原则	61
三、药品质量标准制定的基础	61
四、药品质量标准的主要内容	62
五、纳米药物质量标准起草说明	65
参考文献	66
 第三章 纳米药物临床前药理学评价	69
第一节 纳米药物临床前药理学评价的意义和要求	70
一、纳米药物临床前药理学研究的意义	70
二、纳米药物临床前药理学研究	70
第二节 主要药效学研究	70
一、纳米药物的主要药效学	71
二、纳米药物主要药效学研究方法	79
三、纳米药物对药效的影响	80
四、有关问题	82
第三节 一般药理学研究	84
一、目的意义	84
二、内容和要求	86
三、有关问题	87
第四节 药代动力学研究	88
一、目的意义	88
二、研究内容与方法	89
三、主要参数的意义	99
四、有关问题	100
第五节 作用机制研究	103
一、研究目的	103
二、研究方法	104
三、有关问题	109
参考文献	109
 第四章 纳米药物临床前毒理学评价	111
第一节 临床前毒理学评价的目的意义	112
第二节 急性毒性试验	117
一、目的意义	117

二、基本内容和要求	117
三、急性毒性 LD ₅₀ 常用的统计方法	118
四、有关问题	120
第三节 长期毒性试验	120
一、目的意义	120
二、基本内容和要求	121
三、有关问题	122
第四节 特殊毒性试验	123
一、目的意义	123
二、基本内容和要求	123
三、有关问题	124
第五节 其他毒性试验	124
一、皮肤给药毒性试验	124
二、腔道给药毒性试验	127
三、药物依赖性试验	129
四、抗生育药毒理研究	130
五、细胞毒抗肿瘤药毒理研究	130
第六节 药品非临床质量管理规范 (GLP)	131
一、目的意义	131
二、由来和现状	131
三、主要内容	132
四、严格管理、认真监督	132
五、几点说明	133
参考文献	133
 第五章 纳米药物的临床药理研究	135
第一节 目的意义	136
第二节 临床药理评价的准备和条件	136
一、临床研究依据	136
二、研究资格认可	137
三、符合伦理道德	137
四、掌握有关资料	139
五、试验方案完整	140
六、药品供应规定	141
第三节 纳米药物临床药理研究的内容和要求	142
一、临床试验内容和要求	142
二、临床试验	143
三、不良反应监察	144
四、研究药物代谢、药物相互作用及机制	146
第四节 临床研究原则、设计和方法	148
一、新药临床药理研究原则	148
二、临床试验设计和方法	149
第五节 临床研究计划的制定	155

一、I 期临床试验研究计划的制订	155
二、II 期临床试验研究计划的制订	162
三、III 期临床试验	166
四、IV 期临床试验	168
五、临床验证计划的制订	169
第六节 临床研究结果的评估	169
一、试验设计	169
二、数据的收集	172
三、结果的分析判断	173
第七节 临床药理评价中存在的问题及解决办法	175
一、I 期临床试验	175
二、II 期临床试验	178
三、III 期临床试验	179
四、IV 期临床试验	180
参考文献	181
第六章 新药评价中的统计处理	183
第一节 药品生物试验的实验设计	184
一、生物试验设计原则	184
二、常用试验设计方法	185
第二节 试验结果的统计处理	193
一、生物统计的意义	193
二、常态曲线和生物差异的规律性	194
第三节 常用显著性试验	196
一、 χ^2 检验	197
二、等级资料对比法——Ridit 分析	200
三、 t 测验	202
四、方差分析	203
五、秩和检验	207
第四节 LD ₅₀ 测定	208
一、改进寇氏法	208
二、加权直线回归法	209
三、简化概率单位法	211
四、上下法	212
参考文献	215
第七章 纳米药物评价的组织管理	217
第一节 国外新药评价的组织管理	218
一、美国新药评价的组织管理	219
二、欧盟新药评价的组织管理	222
第二节 欧盟药品注册的申请类别	228
一、完整申请 (complete and independent self-stand application)	229
二、固有应用的药品申请 (well-established medical use)	229

三、固定组方的药品申请	230
四、简化申请程序 (abridged application)	230
五、传统草药的简化申请 (simplified application)	231
参考文献	235
第八章 纳米药物研究的新技术和新方法	237
第一节 概述	238
一、纳米药物种类	238
二、纳米给药系统	238
三、纳米药物载体	238
四、纳米药物的表面修饰	239
第二节 纳米药物的制备技术	240
一、纳米药物载体的制备方法	240
二、纳米脂质体制备新工艺	242
三、纳米药物的制备方法	242
四、纳米药物制备的新方法	244
五、基于纳米技术的药物输送的新技术	247
六、纳米药物晶体的制备技术研究	247
七、纳米药物的其他研究进展	249
第三节 纳米药物质量评价中的分析方法	250
一、血浆中纳米药物含量的测定方法	250
二、纳米药物中载药量和包封率的测定方法	250
三、纳米药物粒径、Zeta 电位的测定	251
四、纳米药物药代动力学研究	252
五、纳米药物体外释放的研究	253
第四节 纳米药物的稳定性研究	254
一、影响纳米药物稳定性的因素	254
二、与纳米混悬液相关的一般稳定性问题	255
三、表征纳米药物粒子的稳定性	255
四、提高纳米粒子稳定性的策略	256
第五节 纳米中药的研究	256
一、概述	256
二、纳米中药的类型和技术原理	256
三、纳米中药的制备方法	257
四、纳米中药研究现状	259
第六节 抗肿瘤纳米药物的研究	260
一、简介	260
二、靶向纳米药物制备方法	260
三、智能型靶向纳米给药系统	260
四、肿瘤靶向纳米递药系统	261
参考文献	262

第一章

概 述

第一节 纳米药物概况

纳米技术是1990年7月在美国巴尔的摩召开国际首届纳米科学技术会议上提出的,随着纳米技术的优点被越来越多的人发现,研究者就慢慢地将这些优点深入到药物的研究上,纳米药物随即产生^[1]。纳米药物就是指将药物的微粒或者将药物吸附包裹在特定载体中,制成纳米尺寸范围内的微粒,然后以其为基础制成不同种类的剂型。纳米药物其实就是将纳米技术利用到药物研发上,使得常规的药物治疗技术发展到了分子水平,在表面活性剂和水等附加剂存在下,直接将药物粉碎加工成纳米混悬剂,通常适合于包括口服、注射等途径给药,以提高吸收或加强靶向性。通过附加剂的选择,可以得到表面性质不同的微粒,因此特别适合于大剂量难溶性药物的口服吸收和注射给药。因为纳米微粒的尺寸已接近光的波长,具有很大的比表面积,药物的比表面积越大,化学活性越高,吸收速度越快,效应也越强,因而将药物制成纳米药物其效应和普通制剂相比会大大提高^[2]。目前已有研究成功的新的纳米药物,如美国制药公司研制的Abraxane™,是与白蛋白相结合紫杉醇(Paclitaxel),颗粒粒径约130nm,用于治疗晚期乳腺癌,于2005年1月获美国食品与药物管理局(FDA)批准^[3];美国ALZA公司研究得到的Doxil®reg,其实是阿霉素脂质体纳米颗粒,是采用STEALTH技术制成的,具有精确的定向传递功能,用于治疗难治性卵巢癌和与艾滋病有关的卡博西肉瘤,于2005年2月获FDA批准;美国默克公司研究得到的EMEND®reg,是一种纳米晶体颗粒[粒径小于1000nm,表面吸附有GRAS(公认安全辅料),具有抗结块作用],该药物用于治疗化疗病人的恶心、呕吐。另外还有很多纳米药物已经用于临床。虽然纳米药物类型不同,但纳米药物具有很多共同的特点,如纳米药物颗粒小,比表面积大,表面反应活性高,活性中心多,催化效率高,吸附能力强,并且具有良好的稳定性、生物相容性、缓释性,可以提高难溶药物的溶解度,延长药物作用时间、提高生物利用度和实现靶向治疗作用,其中靶向作用的研究受到了广泛重视,具有广阔的应用前景,因为目前各种癌症的治疗技术都不是很成熟。

目前的纳米药物可分为两类:一类是利用纳米技术改良传统的分子药物,比如研发具有精确表面模式的纳米颗粒载体,通过药物靶向试剂来携带已有的药物,实现靶向输送、降低毒副作用、提高难溶药物的溶解度等;另一类是全新的纳米药物,如利用崭新的纳米结构或纳米特性,发现基于新型纳米颗粒的高效低毒的治疗或诊断药物。前者其实是对传统药物的改良,而后者强调的是把纳米材料本身作为药物。但是,后者的优势还没有被充分发挥和应用于临床,未来有非常大的发展空间。纳米药物的研究是目前药物研究重点之一。

目前纳米制剂主要有:纳米球制剂、纳米囊制剂、纳米粒制剂等。研究的药物主要有激素、抗癌药物、抗菌药、中药等。研究的方向主要是新的载体及其化学活性和生物特性、纳米药物的制备工艺、药物释放的研究、纳米药物靶向的控释和缓释技术、药代动力学和药效动力学等。

一、科研前沿

大约在2000年研究人员提出了纳米技术在医药研究与临床应用领域的重要作用。自此之后,各国政府意识到这一技术对人类发展的长远影响,为了抢占纳米医药与纳米生物技术

的制高点,纷纷斥巨资推进该技术的研发。美国2005年宣布启动“肿瘤纳米技术”计划,成立了“肿瘤纳米技术联合会”;2005~2006年由美国国立卫生研究院(NIH)出资在美国建立了20个纳米医学研究中心,真正开展大规模系统性的研究。此外,纳米药物的研究也成为日本、德国、英国等发达国家的新热点。世界上各个国家对纳米药物研究提供了充足的资金支持,国外在该领域同时取得了卓越的成绩。最近美国佐治亚理工学院的Ravi Belamkonda博士带领的研究小组,偶然发现了一种决定纳米药物实际有多少进入乳腺癌组织的解决方案,这种方法有望用于个人的乳腺癌治疗。美国NIH副院长Michael Gottesman博士介绍说,一些肿瘤的治疗失败或疗效不佳,可能与癌细胞的抗药性有关。众所周知,当病人长期服用一种药物,机体就会产生对这种药物的抗药性,这在药物的使用上造成了一定的局限性,例如药物可能会积累在体液中而无法进入细胞,以至于无法降解,最终导致机体药物积累过量产生很大的毒副作用。正是因为这些消极反应,使得抗药性的研究变得越来越迫切。纳米技术的发展有望产生新的医学方法来解决癌症治疗中的抗药性问题。药物进入体内需要进入细胞才可以发挥其作用,而药物进入细胞有多种方式,但是大部分都需要转运子的协助才可以高效地进入细胞内。目前美国在疾病的探测方面,证明了纳米颗粒对疾病的诊断可以有更高的灵敏度,特别对早期疾病如肿瘤的诊断可望有很大帮助;在疾病的治疗方面,发现了以纳米颗粒为载体的药物可以减少副作用,增加特异性和靶向性,再过5~10年可望有更多的纳米技术用于临床。

“十五”期间,我国利用科技部的“973”和“863”计划,也部署了多个纳米医学和纳米药物的研究项目。其中中南大学国家卫生部纳米生物技术重点实验室在我国该方面的研究中居于重要地位,它目前已承担了国家“十五”的“863”计划课题“纳米药物载体治疗恶性肿瘤技术”、“可降解的纳米骨材料”和“十五”科技攻关项目“纳米技术改造中药传统制剂工艺”三项重大课题,并且取得了重大进展。“纳米药物载体治疗恶性肿瘤技术”项目完成了磁性纳米载体制备、生物学特性分析,研制的纳米磁性流体在水中有很好的分散性和稳定性,建立了磁性纳米粒、海藻酸钠纳米粒和阿霉素链接技术平台,制备了磁性纳米粒阿霉素载体和海藻酸钠纳米粒阿霉素载体,药物的包封率达到90%以上,已完成其药效学研究。可生物降解的PLA-PEG-PLA纳米载药颗粒,组织相容性良好,无炎症和排异反应。国际合作研究的纳米骨,是一种完全新型、无毒、可生物降解、生物相容性好、可促进骨组织生长和有利其功能恢复的可替代骨的新医用材料^[4,5]。另外,2004年,由国家卫生部纳米生物技术重点实验室、中南大学生物医学工程研究院和美国纽约州立大学联合研制成功的医学高科技成果——“纳米粒子导入肿瘤热疗系统”,在湘雅医院首次投入临床应用获得成功。目前广泛使用的化疗、放疗等治癌方法毒副作用大,手术治疗法对初期和中期癌症虽有一定疗效,但创伤大,容易产生并发症,尤其不适合晚期癌症患者。而刚刚兴起的肿瘤热疗技术虽优于上述两种方法,但它只能进行局部治疗。为寻求一种更加先进的治癌方法,卫生部纳米生物技术重点实验室主任、国家纳米科学研究中心首席科学家、“863”计划生物主题管理专家张阳德教授领衔的课题组,与美国肿瘤医学专家联合攻关,研制成功了纳米粒子导入肿瘤热疗系统。该系统的最大优势是充分发挥了纳米粒子本身具有的治疗癌症的特性和能够自由进入肿瘤细胞等强大功能,使得热疗对癌症的治疗更加均衡、安全。该系统可广泛应用于实体肿瘤治疗。近年来,纳米技术在我国传统的中药研究和应用汇总已开始受到广泛的重视,并诞生了纳米中药这一新概念,在采用纳米技术制造的中药有效成分、有效部位、原药、复方制剂和新型制剂等方面已取得了一定的进展。借助纳米技术,可在纳米中药的制药技术、药效研究等方面建立一系列具有自主知识产权的专利技术和创新方法。纳米药物全新

的治疗机理将有可能从观念上改变人类对疾病预防和治疗的模式和途径的认识,这是取得纳米药物研究突破的关键,但是难度也很大。纳米药物既是国际科学前沿,也是与人类健康和生活密切相关的重要社会问题,充满了创新和机遇^[6]。

二、现实需要

随着社会和科技的发展,人们对涉及自身健康的产品越来越重视,尤其是对药物的安全性、有效性格外重视。药物进入机体(用药)才能进入血循环(吸收),并到达特殊作用部位(分布),最后药物通过尿液转化为其他物质从机体排出(排泄)。传统的药物在整个药物运输过程中由于运输过程冗长会丢失一部分药物,无法达到理想的疗效,同时药物对自身的毒性也相当大^[7]。众所周知,药物有几种给药途径,如口服、静脉注射(静注)、肌肉注射(肌注)、皮下注射(皮下)。药物还可舌下含化(舌下)、直肠灌注(直肠给药)、滴眼、鼻腔喷雾、口腔喷雾(吸入剂),也可皮肤局部(表面)或全身(经皮)用药^[8]。每种给药途径均有其特殊目的,各有利弊。

纳米药物吸收入体循环的速率和量称为生物利用度。它与许多因素有关,包括纳米药物自身剂型和工艺,药物理化性质及用药个体的生理状态。同一纳米药品应该具有相同生物利用度,但由于厂家不同,即使纳米药物所含活性成分一样,可因含非活性成分的差异而影响纳米药物的吸收。因此不同厂家生产的同一纳米药物,即便使用同一剂量,也可能药效并不相同。当纳米药物制剂含有相同的活性成分,而且实际用药后在相同时间有相同的血药浓度时称这些药品生物等效。生物等效性保证了治疗的等效性,而且生物等效的药品可互换。纳米药物吸收入血循环后,当血液平均循环时间为1min时,即可迅速分布于全身,但药物从血液转移到机体组织的过程较慢^[10]。药物渗入不同组织的速度不同,速度大小由它们穿透细胞膜的能力决定,如麻醉剂硫喷妥可迅速进入脑组织,但抗生素青霉素则不行。一般而言,脂溶性药物比水溶性药物透过细胞膜的能力强,分布速度亦更快。

药物吸收时,多数药物并不能均匀分布全身,一些药物集中在含血液和肌肉较多的含水组织,而另一些集中在甲状腺、肝和肾。一些药物与血浆蛋白结合,以至于离开血液非常缓慢,而另一些药物则很快离开血循环进入其他组织,一些组织药物浓度很高,可作为该药贮存库,因而延长了药物的分布时间。事实上,一些药物,如可积聚于脂肪组织的药物,离开这些高浓度组织的速度很慢并于停药后数天仍出现在血循环里。药物的分布有很大的个体差异,例如,身材高大之人比常人有更多的组织和血容量,应给予较大剂量的药物,肥胖者可贮存大量易积聚在脂肪组织中的药物,而很瘦的人仅能贮存相对少量的该类药物。这种分布现象也见于老年人,因为随年龄增长,机体脂肪比例增加。药物的代谢过程是药物化学结构被机体改变的过程,肝脏是主要代谢器官,但并不是唯一的代谢场所。代谢产物可以是无活性的,也可具有与原药相似活性而继续发挥治疗作用或表现毒性。一些药物被称为前体药物,以非活性形式存在,它们的代谢物具治疗活性并能达到所期望的疗效,这些活性代谢物可被排出体外(主要随尿、粪排出),也可进一步转化成无活性代谢物且最终被排出体外。肝脏有一系列酶可催化药物氧化、还原和水解,它还有其他一些酶能催化药物与某些物质结合发生结合反应,这种结合物(药物分子和被结合物质)最终从尿排出。这些代谢酶系统在初生和新生儿时期不完善且很难代谢多数药物。因此,新生儿与成人相比,就药物对机体体重的比例而言需较少量药物。少儿(2~12岁)就药物对机体体重比例而言需较成人更多的药物。老年人如同新生儿一样,机体酶活力下降,不能像青年和少儿那样代谢药物。因此,

就每千克体重的给药剂量而言,新生儿和老年人需要剂量较小,而少儿需要剂量较大。

机体清除药物的过程称排泄。肾脏是主要清除器官,对水溶性药物及其代谢物的排泄特别有效。肾脏从血液中把药物滤出并将其排入尿液。许多因素影响肾脏对药物的排泄能力,被排除的药物或代谢物必须溶于水且不能与血浆蛋白结合过牢。尿液酸度可影响一些酸性和碱性药物的排泄。肾脏对药物的排泄也依赖于尿流速度,肾脏血流以及肾脏的功能。

肝脏通过胆汁可排出一些药物,这些药物进入胃肠道,可被重吸收进入血液或被消化液分解然后以粪便形式排出。此外,唾液、汗液、乳汁甚至呼出的气体亦能排出一些药物,对肝病患者应用主要由肝脏代谢的药物时需调整用药剂量。与肾功能检查相比较,检查与药物代谢有关的肝功能较困难。纳米药物摄入和代谢的途径与传统药物一样,但是与传统药物相比,在很多方面有了改进,比如说药物的生物利用度提高了。

从以前的研究和文献中,我们可以总结传统药物具有以下特点:常规药物微粒大、表面反应活性低、活性中心少、催化效率低、吸附能力弱,并且对人体的毒性较大,疗效却不佳,且存在严重的量效效应,即疗效-剂量依赖关系,换句话说就是在治疗疾病的时候,如果想提高药物疗效,只有在给病人注射药物时,加大药物剂量才能明显提高药物疗效,但增加药物剂量势必会增加药物的全身毒性反应,使化疗药物的临床应用受到很大的限制,其疗效也不能令人满意。在此现状下,随着纳米技术的出现,纳米药物应运而生。它具有许多常规药物不具备的优点^[10],例如可以增强药物溶解速率,应用纳米技术的制备工艺,使药物颗粒缩小到纳米级水平,随着单位药物的总表面积增加,药物与胃肠道液体的有效接触面积明显增加,药物的溶出速率也随之提高,促进药物透过血-脑屏障,实现脑位靶向^[11];稳定药效,有些药物进入消化道或体内后,容易被蛋白酶、酯酶或核酸酶等分解酶降解从而失去药效,而制成纳米药物后,可防止药物被这些分解酶降解,延长药物作用时间;控制药物在体内的释放,纳米药物制剂不但可以增强难溶药物的溶解速率并改善其吸收,而且利用载体材料,还可使一些在体内被快速代谢失效的速溶药物减慢溶出度;增强药物作用靶向性^[12],纳米药物制剂与以往药物剂型比较,最突出的优点是具有明显的靶向性,也就是说它能将药按设计途径输送到药物的靶位。这样不仅可提高疗效,而且可降低药物的不良反应。

纳米药物对应于它的特点主要应用在如下方面:改善难溶性药物的口服吸收,蛋白质、多肽这类大分子药物口服后易被胃酸破坏,在肠道中很容易发生蛋白水解,故难以透过肠壁被机体吸收,现在多采用注射给药,但这常常使病人产生不适,并且费用高昂^[13]。纳米技术的应用则更好地解决了这个问题,如将酸修饰过的纳米粒与药物结合,不仅能避免药物在肠道中发生蛋白水解,还能使药物在体内循环时间增加,从而大大增加了药物的吸收度。药物制剂的给药途径与方法对药物作用也至关重要,比如口服给药要受到两种首过效应(first pass effect)的影响,即胃肠道上皮细胞中酶系的降解、代谢及肝中各酶系的生物代谢。许多药物很大一部分因首过效应而代谢失效,如多肽、蛋白类药物、 β -受体阻滞剂等。为获得良好的治疗效果,通常不得不将口服给药改为注射等其他给药途径,但是,由于通过注射途经给药的非靶向性药物可均匀分布在全身循环中,在到达病灶之前,要经过与蛋白质结合、排泄、分解等步骤,只有少量药物能达到病灶。纳米药物则可以借助载体达到靶向给药,其最终目的就是提高靶区的药物浓度。提高药物的利用率和疗效以及降低药物的副作用一直是医药领域一项重要的研究课题^[14],纳米药物载体的研究在很大程度上有效地解决了这些问题。纳米载体可携带各种大分子药物,同时还可以提高生物利用度,减少用药量,减轻或消除毒副作用。当药物颗粒粒径达到纳米尺寸时,药物的总表面积大大增加,药物的溶解速率随之提高,与给药部位接触面积增大,提高了单位面积药物浓度。载药纳米粒有较好的黏附

性及小粒径,使药物与吸收部位接触时间延长,增加了药物在吸收部位的皮组织黏液层中的浓度,并延长了药物的半衰期,因此提高了药物的生物利用度。载药纳米粒子还可以改变膜运转机制,增加药物对生物膜的通透性,药物有可能通过简单扩散或渗透形式进入生物膜,使溶解度增加。此外,还可对药物进行靶向引导,目标攻击效率的提高会使给药量减少,有可能使得人对药物的副反应减少到可忽略的程度,从而在保证药效的条件下有效减少药物的毒副作用。众所周知,阿霉素(Dox)作为一常用抗肿瘤药因其较大的心脏毒性和骨髓抑制作用而限制了其应用。为了减轻这种毒副作用,常将其与一大分子物质如右旋糖酐(DEX)相偶联,但又因这种偶联剂半衰期很短,使其疗效大为降低。后来有人将其制成乳液,以提高其疗效,但是实验结果都不是很好。目前有报告显示在癌症的治疗上,主动靶向药物广泛地应用在清除那些已经被报道的大部分抗癌药物所引起的毒副作用,并且获得了很有效的治疗效果^[15]。在最近的研究中,作者正在探索利用具有特异性和亲和力的 A10 RNA 配体作为前列腺癌的一个靶向配体。关于靶向药物运输^[16]到靶细胞的一个新的策略目前也被报道。另外,纳米药物的有些载体是由纤维素等不活跃原料构成,能降低胃酸的溶解作用,但在十二指肠偏碱条件下的分解,明显减轻或消除对胃黏膜的刺激,减少了胃肠不良反应的发生。纳米药物具有很强的靶向效应,纳米药物的靶向治疗是将药物尽可能地、有选择地运送到靶部位,提高靶部位的药物浓度,减少药物对全身正常组织的毒副作用。例如,目前临床使用的抗肿瘤药物大多利用药物高毒性杀死肿瘤细胞,由于传统化疗药物靶向性不好,不能相对集中在肿瘤所在的位置,因此在杀死肿瘤细胞的同时,也损害了正常细胞,导致严重的副作用^[17]。因此,肿瘤治疗中迫切需要提高肿瘤药物治疗的靶向选择性,同时避免或克服生物、生理屏障。目前研究人员发现,许多基于纳米颗粒的抗癌治疗或成像试剂的特点之一就是由于它们有足够小的纳米尺寸,从而能够从高通透性的肿瘤血管中渗出,进入肿瘤组织,集中在肿瘤周围。纳米技术通过开发具有靶向性的多种功能的药物传输体系,有助于实现肿瘤的靶向治疗,并将毒副作用降低到较低的水平。与此同时,纳米医药技术不但可大幅度提高药物的活性和生物利用度,甚至还可能产生新的药效及降低毒副作用,并有极强的靶向作用,甚至还可以治疗一些疑难绝症;另外,通过纳米技术,可减少病人用药剂量,从而节约有限的医药资源^[18]。

有研究表明,可把纳米材料直接制作成药物。例如利用表面化学修饰得到的低毒性 Gd@C82(OH)₂₂ 纳米颗粒,不需要携带药物,本身就具有高效抑制乳腺癌^[19,20]、肺癌和肝癌生长的功能,同时可高效抑制肿瘤转移,与临床化疗药物(如顺铂)联用,可以大大降低肿瘤细胞对顺铂的抗药性,提高疗效。在医学领域,很多情况下要对蛋白质、基因组等进行调控,而蛋白质的尺度是纳米级(5~10nm),如果用一個比蛋白质大 1000 倍的材料颗粒或结构对其生物和医学的特性进行调控会很困难,只有当其尺度和蛋白质差别不大时才可获得满意的效果^[21]。

以抗癌药物举例来说,当前使用的化疗、放疗治疗癌症方法存在很多缺点,而刚刚兴起的肿瘤热疗技术(肿瘤热疗是指运用物理学的方法,使生物组织加热升温杀灭癌细胞,达到治疗目的的技术和方法)近 20 多年来获得了很大进展,在热生物学研究、器械设备研制、临床应用与研究等方面都取得许多重要成果,目前热疗技术已成为肿瘤医学中一个新的重要治疗手段和方法。虽优于上述两种方法,但它只能进行局部治疗。然而在进行治疗时,我们希望药物能在肿瘤部位发挥更大的疗效和产生更小的副作用,但实际上药物有可能被其他正常细胞吸收,导致其在血液中的循环时间很短。而由于肿瘤发展速度比较快,来不及形成完好的血管壁,这就会存在着孔状泄漏,这些高通透性的孔状缝隙都是纳米尺度的,由此我们

可以用纳米颗粒作为抗癌药物的载体来穿透这些缝隙到达肿瘤组织内部。这不仅可以调控输送过程,还可以在药物上接入一些靶向分子和特异分子来增强靶向特异性,达到高效低毒的目的^[22]。

纳米药物不是传统的分子药物,而是颗粒药物,与传统的分子药物相比,纳米药物的最大优点在于:纳米药物利用纳米颗粒的小尺寸效应,容易进入细胞而实现高效;纳米药物的比表面积大,可链接或载带的功能基团或活性中心多;纳米材料的性能优越,便于生物降解或吸收,纳米颗粒所具有的多孔、中空、多层等结构特性,易于实现药物的缓控释放等功能。纳米药物的尺寸范围会更大一些,约在1~1000nm(即从几个原子到亚细胞)尺度上开展研究^[23]。另外,纳米囊、纳米球、纳米粒用一定的载体材料制成后,可达到缓释、控释和靶向给药的作用,这便使得药物在人体内释放的时候增加了可控性和特异性。

目前,癌症仍然是导致人类死亡的一个重要原因,在癌症治疗上存在着很大的挑战,常规剂型的药物经静脉、口服或局部注射后,药物分布于全身,真正到达治疗靶区的药物量仅为给药量的小部分,而大部分药物在非靶区的分布不仅无治疗作用,还会带来毒副作用,因此,药物新剂型的开发已成为现代药剂学发展的一个方向,其中靶向给药系统的研究已经成为药剂学研究热点。靶向制剂亦称靶向给药系统(targeting drug delivery system, TDDS),指一类能使药物浓集定位于病变组织、器官、细胞或细胞内的新型给药系统,是使药物通过局部或全身血液循环而浓集定位于靶组织、靶器官、靶细胞的给药系统,是通过载体使药物选择性地浓集于病变部位的给药系统。病变部位常被形象地称为靶部位,它可以是靶组织、靶器官,也可以是靶细胞或细胞内的某靶点。靶向制剂不仅要求药物到达病变部位,而且要求具有一定浓度的药物在这些靶部位滞留一定的时间,以便发挥药效,成功的靶向制剂应具备定位蓄积、控释释药及无毒、可生物降解四个要素。靶向制剂可以提高药效、降低毒性,可以提高药品的安全性、有效性、可靠性和病人用药的顺应性。总结一下,靶向制剂与普通制剂和缓控制剂相比,具有以下特点:靶向性——集中于靶区;减少用药剂量;提高疗效;减少药物的毒副作用。因此目前研究者正在花费大量的经费着手于靶向制剂的研究。靶向给药系统按靶向机理可分为生物物理靶向、生物化学靶向、生物免疫靶向制剂及双重、多重靶向制剂;按制剂类型可分类为微球、复合型乳剂及脂质体等;按靶区可分为肝靶向制剂、肺靶向制剂、淋巴靶向制剂、骨髓靶向制剂、结肠靶向制剂等,给药途径可分为口服靶向制剂、注射给药靶向制剂、经皮给药靶向制剂及直入靶向制剂。被动靶向制剂(passive targeting preparation)即自然靶向制剂。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,若要求达到其他的靶部位就有困难。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。通常粒径在2.5~10 μm 时,大部分积集于巨噬细胞。小于7 μm 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的纳米粒则缓慢积集于骨髓。大于7 μm 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^[18]。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由微粒吸附血液中的调理素(opsonin,包括igg,补体c3b或纤维结合素fibronectin)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。被动靶向制剂的载药微粒包括:脂质体、乳剂、微囊和微球、纳米囊和纳米球。主动靶向制剂(active targeting preparation)是用修饰的药物载体作为“导弹”,将药物定向地运送到靶区浓集发挥药

效。如载药微粒经表面修饰后,不被巨噬细胞识别,或因连接有特定的配体可与靶细胞的受体结合,或连接单克隆抗体成为免疫微粒等原因,而能避免巨噬细胞的摄取,防止在肝内浓集,改变微粒在体内的自然分布而到达特定的靶部位;亦可将药物修饰成前体药物,即能在活性部位被激活的药理惰性物,在特定靶区被激活发挥作用。如果微粒要通过主动靶向到达靶部位而不被毛细血管(直径 $4\sim 7\mu\text{m}$)截留,通常粒径不应大于 $4\mu\text{m}$ 。物理化学靶向制剂(physical and chemical targeting preparation)应用某些物理化学方法可使靶向制剂在特定部位发挥药效。如应用磁性材料与药物制成磁导向制剂,在足够强的体外磁场引导下,通过血管到达并定位于特定靶区;或使用对温度敏感的载体制成热敏感制剂,在热疗的局部作用下,使热敏感制剂在靶区释药;也可利用对pH敏感的载体制备pH敏感制剂,使药物在特定的pH靶区内释药。用栓塞制剂阻断靶区的血供和营养,起到栓塞和靶向化疗的双重作用,也可属于物理化学靶向。被动靶向制剂即自然靶向制剂,这是载药微粒进入体内即被巨噬细胞作为外界异物吞噬的自然倾向而产生的体内分布特征。这类靶向制剂利用脂质、类脂质、蛋白质、生物降解高分子物质作为载体将药物包裹或嵌入其中制成微粒给药系统。

靶向制剂最突出的作用特点就是能将治疗药物最大限度地运送到靶区,使治疗药物在靶区浓度超出传统制剂的数倍乃至数百倍,治疗效果明显提高。同时,由于药物的正常组织分布量较之传统制剂减少,药物的毒副作用和不良反应会明显减轻,达到高效低毒的治疗效果。靶向制剂之所以这么备受重视,是因为它有自身固有的特征。靶向制剂主要是一种载体制剂,这种载体多采用超微粒子,由于体内物理和生理作用能将这微粒分散体系选择性地聚集于肝、脾、淋巴等部位。微粒载体不仅能保护药物免遭破坏,而且能将所载药品集中送到这些部位释放而发挥疗效。

三、对学科发展意义深远

随着纳米技术的发展,纳米药物的研究越来越完善,已经克服了许多困难,但是还存在着许多没有解决的问题,在以后的研究和发展中,将来的纳米药物制剂将着手于以下几个方面的研究:智能化的纳米药物传输系统、人工红细胞、纳米生物药物运输、捕获病毒的纳米陷阱、分子马达等。

纳米药物是在纳米技术的基础上形成的,它目前应用于很多方面。首先,纳米中药是一种新型的纳米药物,但是目前纳米中药刚刚起步,纳米中药研究处于起步阶段,对于它的研究缺乏创新性,包括模型药物的选择、选用的材料、制备的方法、质量评价等内容,缺乏自主研究的東西,研究的创新性不够,同时也缺乏应用性研究。目前国内外对纳米递药系统的实际应用还非常有限,其中应用最多的要算静脉注射用的纳米乳剂。聚合物纳米粒虽然是研究最多、最广的剂型,但至今尚无临床治疗用的品种。另外专利意识不强,专利保护意味着对未来纳米中药的市场占有程度,在一定程度上可以促进在研究的纳米中药项目的产业化。据了解,纳米中药的研究涉及材料学、中药学、生物医学工程、分子生物学、药剂学等学科,以后有关这方面的研究会倾向于多种学科的渗透,这就要求研究人员要注重学科之间的交叉并且注重多学科的学习。纳米中药的大规模应用还需要长期大量的药理药效、毒理学、临床试验,还有制备技术、工艺等方面的问题,将该类技术产业化还有设备、仪器、监控方面的困难^[24]。当前应致力于纳米药物基础理论与纳米中药制备技术的研究。在未来的研究中可注重以下几方面:①提高中药的溶解度与生物有效性;②非注射及注射给药的缓、控释制剂;③靶向给药方面;④中药的体间及个体差异;⑤智能给药系统;⑥降低某些重要的胃