

informa
healthcare

纳米粒药物输送系统

Nanoparticulate Drug Delivery Systems

主 编 Deepak Thassu
Michel Deleers
Yashwant Pathak

主 译 王坚成
张 强



北京大学医学出版社

Peking University Medical Press

9787030650704

纳米粒药物输送系统

Nanoparticulate Drug Delivery Systems

主 编 Eugene M. Pearce
Michael Klibov
Tatjana M. Papisov

主 译 王 明 武

副 译

化学工业出版社
Publishing & Circulation Editorial House

纳米粒药物输送系统

Nanoparticulate Drug Delivery Systems

主 编 Deepak Thassu
Michel Deleers
Yashwant Pathak

主 译 王坚成
张 强

北京大学医学出版社
Peking University Medical Press

NAMILI YAOWU SHUSONG XITONG

图书在版编目 (CIP) 数据

纳米粒药物输送系统/ (美) 塔苏等编著; 王坚成,
张强译. —北京: 北京大学医学出版社, 2010. 7
ISBN 978-7-81116-814-3

I. ①纳… II. ①塔… ②王… ③张… III. ①纳米材
料—应用—药理学—研究 IV. ①R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 085829 号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2009-4672

Nanoparticulate Drug Delivery Systems

Deepak Thassu, Michel Deleers, Yashwant Pathak

© 2007 by Informa Healthcare USA, Inc.

Authorized translation from English language edition published by Informa Healthcare
USA, Inc., part of Informa plc.

Simplified Chinese translation Copyright © 2010 by Peking University Medical Press
and Informa Healthcare USA, Inc., All rights reserved.

纳米粒药物输送系统

主 编: 王坚成 张 强

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumppress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京瑞达方舟印务有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 陈 碧 责任校对: 杜 悦 责任印制: 郭桂兰

开 本: 880mm×1230mm 1/32 印张: 12.25 插页: 4 字数: 525 千字

版 次: 2010 年 9 月第 1 版 2010 年 9 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-81116-814-3

定 价: 59.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

本书由
北京大学医学部科学出版基金
资助出版

译校人员名单

主 译

王坚成 北京大学药学院药剂学系 副教授 硕士生导师
张 强 北京大学药学院药剂学系 教 授 博士生导师

译 者 (按姓氏笔画排序)

白 娟 北京大学药学院药剂学系 硕士研究生
杜雯雯 北京大学药学院药剂学系 博士研究生
杨婷媛 北京大学药学院药剂学系 博士研究生
何 冰 北京大学药学院药剂学系 博士研究生
林 平 北京大学药学院药剂学系 硕士研究生
郑 华 北京大学药学院药剂学系 硕士研究生
贾增荣 北京大学药学院药剂学系 博士研究生
梁 良 北京大学药学院药剂学系 博士研究生

译者前言

当前, 医药行业正面临着巨大的挑战: 创新药物的发现变得越来越困难, 新药开发在各个环节的成功率也越来越低, 相应地, 创新药研发的成本越来越高。在某种程度上可以说, 创新药发展的低谷为创新制剂的发展提供了机遇。现在各国都高度重视新型释药系统的发展, 其中基于纳米技术的纳米粒药物输送系统异军突起, 而且发展势头正旺。用于注射的白蛋白纳米粒和若干纳米脂质体已经上市, FDA 在较短时间内批准了多个纳米药物的口服给药系统, 用于疾病诊断和化妆品等的纳米粒已应用多年。可见, 纳米技术在医药领域的应用并不是遥不可及, 相反其快速的发展正在越来越多地影响着我们的生活。

在这样的背景下, Deepak Thassu、Michel Deleers 和 Yashwant Pathak 主编出版了 *Nanoparticulate Drug Delivery Systems* 一书。本书很好地反映了纳米粒药物输送系统领域的最新成果, 内容全面而丰富, 涉及了几乎所有重要的纳米粒药物输送系统, 而且注重于纳米粒药物输送系统的开发及其在医药领域的应用, 因此本书不仅适合于纳米医药相关领域的学者、研究人员、研究生和本科高年级学生, 也同样适合于工业界的技术人员。

参加本书翻译的人员都是药剂学专业的老师和在读的药剂学研究生, 他们在完成本职工作的基础上加班加点, 付出了极大的努力; 同时, 本书的翻译出版得到了北京世桥生物制药有限公司及北京大学医学部科学出版基金的资助, 在此一并表示深切感谢!

张 强

2009 年 10 月

序 言

将分子或大分子实体及其衍生的超级结构用于药物输送已经有很长的历史了。例如，抗体在 20 世纪早期就已经被用于将抗癌药直接导入体内表达了相应抗原的肿瘤细胞内。而单克隆抗体的应用已成为目前靶向治疗的前沿。随着细胞受体研发的不断进展，可与受体结合的大分子又成为了药物靶向输送系统的新成员。伴随着这些发展，自 20 世纪 70 年代早期开始，脂质体作为一种药物和疫苗的输送系统被逐渐开发利用。这些超级结构是由两亲性脂质分子自发形成的，与来源于天然或合成的单体或高分子单元的其他各种各样有前景的超级结构一样，都获得了很大的进展，目前已经具备了复杂的功能，如通过表面的大分子修饰，可使活性物质获得最佳的药动学特性，并可输送到需要的部位。很多药物和疫苗输送系统正在开展临床试验，还有很多已经上市。

近年来，药物输送系统已经在纳米生物技术层面被重新认识。一本负有盛名的科学杂志中发表的一篇前沿文章告诉我们：“生物学家正在拥抱纳米技术——对 1~100nm 物体的工程和操作——并且正在开发它们的潜能以发展新的治疗学和诊断学。”你可能会说：“还有什么更新的吗？”尽管如此，前缀“nano-”（来自于希腊语“dwarf”）是一个有用的词，因为它有助于定义特定大小范围的药物输送系统。本书反映了这一大小定义的趋势，作为一个有价值的尝试，它把各种给药途径下用于治疗或预防的多种药物、诊断试剂或疫苗的输送系统（靶向或非靶向）集中在一起，都涵盖在“纳米医学”这个术语中。重要的是，本书包涵了大量纳米粒技术的最新进展，包括电纺技术、微晶形成技术、液晶相制备技术和金属纳米粒技术。三位主编 Deepak Thassu、Michel Deleers 和 Yashwant Pathak 将会因为他们对纳米系统的公正选择和对本书国际编委成员的选择而受到人们的赞赏。

Gregory Gregoriadis

英国伦敦大学药学院

前言

几十年来,改进药物输送系统的兴趣已经成为药学研究的巨大推动力。近年来,由于不同科学领域和技术的大量扩展,视野已经变得越来越宽,许多学科已经涉足药物输送研究,这些学科涵盖了物理学、高分子科学、电子工程学、生物电子学、遗传学、生物工程学以及分子药剂学。

制药工业的研究文化正在面临着不确定的未来。伴随着衰退的药物发现和较低的临床成功率,更高的临床开发成本正在降低研究、开发过程中新化学实体的成药率。

随着测定纳米范围粒径大小的分析技术和能力的不断提升,微粒药物输送系统研究和开发已经逐渐从微米级向纳米级发展。巨大的研究兴趣正朝着利用各种技术将粒子减小到纳米尺度范围的方向发展,从而减小剂量和分子的反应性能,也可以将药物输送到靶部位。

本书尝试描述全球科研机构在这一方向上所做的研究努力。纳米粒药物输送系统是一个具有挑战性的领域,几乎每一天都有让人心跳的变化发生。本书尝试涵盖近期纳米粒药物输送系统领域的发展趋势和出现的技术。

第1章全面概述了纳米粒药物输送系统,包括纳米粒药物输送系统在各个领域的应用和评价。第2章包含了用于注射的纳米混悬剂。第3章包括高分子纳米粒药物输送系统。第4~6章分别关注于纳米纤维、纳米晶体和脂质纳米粒药物输送系统。

第7~10章讨论纳米粒药物输送系统的工程方面和不同的技术,分别包括纳米工程、气溶胶流体反应器、过冷近晶型纳米粒以及金属纳米粒。第11和12章聚焦于纳米医学发展中的生物学要求和纳米生物技术的作用。第13~21章详尽介绍了纳米粒药物输送系统的应用,包括应用于皮肤的脂质纳米粒,用于术后再狭窄的基因载体以及在眼、中枢神经系统和胃肠道的应用,用于疫苗开发的佐剂、透皮系统。

我们希望这本多位作者参与编写的关于纳米粒药物输送系统的书能帮助和丰富读者对已有的和处于研发阶段的多种类型纳米粒药物输送系统的理解,同时了解它们将来在纳米医学发展中的应用。本书与学术和工业相关,同时与在药物输送研究领域工作的全世界科学家相关。正文部分的每一章都代表一个独立的研究领域,可以不参考其他章节单独阅读。

我们向为本书第1~13章配图的 Tony Benfonte 和对本书进行审阅、修改的

Linda Glather 表达真诚的谢意。特别感谢我们的编辑 Stevan Zolo、Yvonne Honigsberg 和 Sherri Niziolek，是他们帮助我们成功地完成了本项目。

最后，但同样重要的，我们要感谢本书所有的作者，他们在百忙之中抽出时间参与本项目，为本书撰写精彩章节，赋予了本书深度和价值。

Deepak Thassu
Michel Deleers
Yashwant Pathak

目 录

1. 纳米粒药物输送系统：总论	1
2. 用于注射给药的纳米混悬剂	35
3. 天然或合成聚合物制备的纳米粒	53
4. 纳米纤维为基础的药物输送	64
5. 药物纳米结晶-难溶性药物的一般制剂方法	74
6. 基于脂质的纳米粒药物输送系统	94
7. 药物输送系统的纳米工程	105
8. 用于多组分药物纳米粒和微粒合成的气溶胶流体反应器	116
9. 过冷近晶纳米粒	135
10. 开发肿瘤靶向金属纳米粒药物输送系统的生物学和 工程学思考	148
11. 纳米治疗应用的生物学要求	167
12. 纳米生物学技术在开发纳米药物中的作用	183
13. 纳米粒药物输送系统的药学应用	194
14. 脂质纳米粒在化妆品、皮肤、透皮中的应用（固体脂质纳米粒和 纳米结构脂质载体）	226
15. 用于再狭窄治疗的药物和基因纳米载体	249
16. 纳米粒药物输送系统的眼科应用	289
17. 中枢神经系统药物输送的纳米粒系统	299
18. 用于输送基因的纳米粒：制剂性质	310
19. 纳米粒药物输送系统的胃肠道应用	324
20. 纳米粒作为疫苗的佐剂-载体	337
21. 纳米粒的透皮应用	347
中英文对照术语表	358

1 纳米粒药物输送系统：总论

Deepak Thassu, Yashwant Pathak, Michel Deleers

引言

纳米技术和纳米科学被广泛认为在很多研究和应用领域潜力巨大。在全球许多地方，它吸引着政府和私人的大量投资。与此同时，纳米科学的应用在安全性和调控方面正面临着新的挑战，并且在伦理方面仍存在广泛的争议。

“纳米 (nano)” 这个前缀来自于希腊语单词 “dwarf”。1 纳米 (nm) 等于十亿分之一米 (m)，即 10^{-9} 米。“纳米技术” 这一术语最早应用于 1974 年，当时日本东京大学的一位科学家 Norio Taniguchi 报道了纳米级的材料。这种材料的粒径范围从 100nm 到原子水平的约 0.2nm，与更大粒径的相同材料相比，由于在这个尺寸范围内的材料具有不同的或增强了的性质，因此引起了人们很大的兴趣。图 1-1 中对纳米进行了直观的介绍^[1]。在过去的 25 年中，纳米技术被用来制造计算机芯片上的微小零件。自然界中也存在许多纳米级的结构，从牛奶（一种纳米胶体）到精细的纳米结构和控制一系列生物活动如伸屈肌肉、释放能量和修复细胞的纳米结构蛋白质。作为燃烧和做饭时的产物，纳米粒自然地出现并且已存在了数千年。

纳米材料显著区别于其他类型的材料主要是由于表面积和量子效应的增加。这些因素可以提高如反应性、强度、导电性能和体内行为等特性。随着粒径的减小，越来越多的原子暴露在表面而不是内部。例如，当粒径为 30nm 时，5% 的原子存在于表面，10nm 时为 20%，3nm 时为 50%^[1]。因此，与大微粒相比，每个单位质量的纳米粒具有更大的表面积，因而具有更强的反应性。把表面效应串联起来，当粒径降到纳米级时，量子效应开始主导材料的性质。这些可以影响材料的光学、电学和磁性等性能。它们的体内行为可能包括增加生物利用度和纳米材料的毒性。

纳米粒的测量和表征方法

纳米计量学是在纳米水平上测量的科学，它的应用是整个纳米科学和纳米技术的基础。在纳米水平上对纳米材料进行测量和定性的能力，对于纳米材料和装置是极其重要的，这种测定，就是确定它们的形状、大小和物理性质。这需要高度精确和可靠的方法来满足纳米技术的应用。纳米计量学包括长度和（或）大小（粒径是典型纳米级的），也包括力学、质量、电学和其他性质的测量。应用最普遍的四种

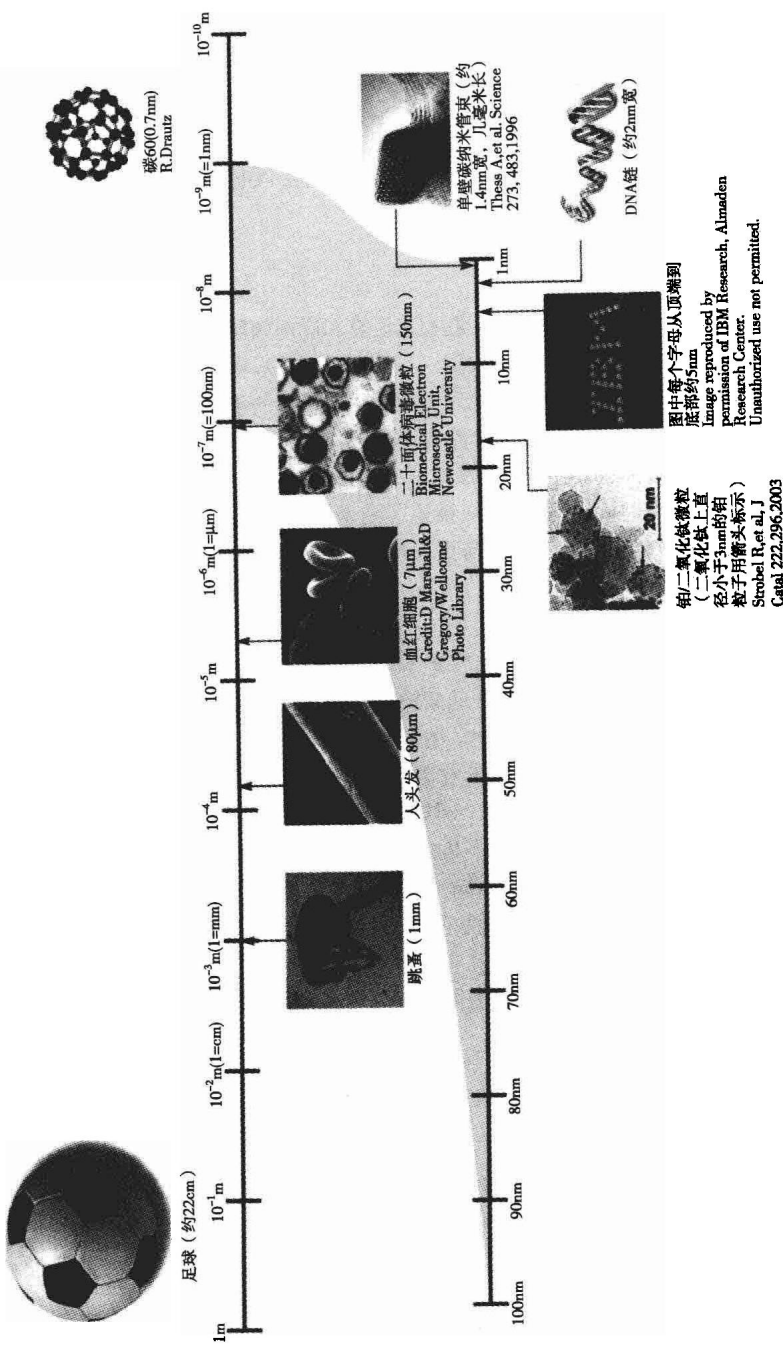


图 1-1 (见彩色插图) 纳米的长度范围。纳米科学和纳米技术包括的尺寸范围从 100nm 到原子级别的约 0.2nm。
Source: From Ref. 1.

技术是：透射电子显微技术 (TEM)，扫描电子显微技术 (SEM)，扫描探针技术 [扫描探针显微技术 (SPM)]，射光钳 (单光束梯度光阱)。

透射电子显微镜

TEM 用来研究微米和纳米级材料的内部结构。当电子通过样品时，TEM 通过磁性透镜使物体结构聚焦成像。TEM 可以展示出最细微的内部结构，在某些情况下甚至是单个的原子。高分辨的透射电子显微镜是研究纳米粒的一个很重要的工具。

扫描电子显微镜

SEM 是由 TEM 的基本技术发展而来的，但是其电子束聚焦在样品表面一个直径大约为 1nm 的点上，并且在样品表面反复扫描。它展示了样品的表面形态，其空间分辨率目前最高可达到 1nm。

扫描探针技术 (扫描探针显微镜)

SPM 将一个灵敏的探针和物体表面关联起来而获得成像。探针在距离样品表面非常接近的位置前后移动扫描。当探针扫描样品表面时，悬臂的位移通过激光束被记录下来。由于探针信号和样品间作用力相关，这种方法可以轻易地给绝缘材料成像，描绘出它的形态。Gerd Binnig 和 Heinrich 因为发明了扫描隧道显微镜而获得了 1986 年的诺贝尔物理学奖。基于 SPM 技术的原子力显微镜就可以观察样品的表面形态。

射光钳 (单光束梯度光阱)

射光钳把一个单激光束 (通过一个高能显微物镜聚焦) 聚焦在样品平面的某个斑点。从光斑反馈获得的辐射压和梯度力形成光阱，在其中心存在一个质点。通过这种方法可以测定原子间微小的力和位移。从单个原子到微米尺寸的球体，再到线状 DNA 和活细胞，都可以采用这种方法分析。大量的聚点可以同时通过其他的光学技术分析，例如断层扫描，它可以把粒子分割开来研究。表 1-1 中列出了各种用于纳米计量的分析技术。

表 1-1 用于纳米粒性质的分析技术

技术名称	参考文献
激光衍射法	2
光子关联光谱法	
广角 X 线衍射法	

续表

技术名称	参考文献
差示扫描量热法	
质子核磁共振谱法	
电子自旋共振法	
电子透射显微技术	3
沉降速率分析和电子显微技术	4
动态光散射和冷冻透射电镜显微技术	5
动态光散射和透射电镜	6
流式细胞术和酶联免疫技术	7
荧光分析法	8
荧光分析和透射电镜显微技术	9

纳米材料的制备

有许多方法可以用来制备纳米结构，并且这些方法具有不同性质、成本、制备速度。这些方法属于以下两个范畴：bottom-up 法和 top-down 法。图 1-2 中给出了可以用这两种方法制备的材料类型^[1]。

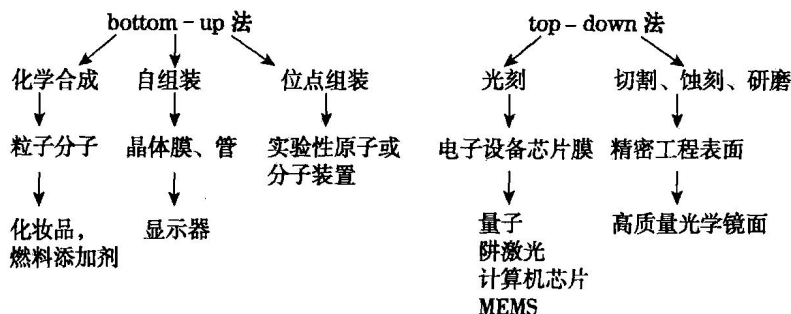


图 1-2 纳米粒生产中 bottom-up 法和 top-down 法技术的应用。MEMS，微电子机械系统；Source: From Ref. 1.

bottom-up 法

bottom-up 法涉及原子或分子水平上构建纳米结构。可以通过三种方法来实

现：化学合成、自组装和方位组装。

化学合成是一种制备原料的方法，如分子或颗粒，这些原料既可以直接应用其疏松的无定形态，也可以将其制备成更加高级有序的材料。图 1-3 给出了制备纳米粒的一般过程^[1]。

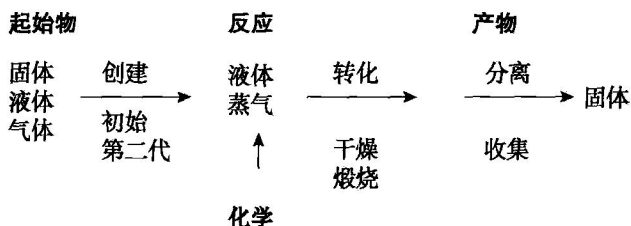


图 1-3 纳米粒生产的一般步骤。Source: From Ref. 1.

1. 自组装是原子或分子通过小单元的物理或化学相互作用排列成有序的纳米结构的一种生产技术。盐的结晶和雪花形成复杂的结构就是自组装过程的例子。尽管自组装过程是自然界中存在的，但是在工业中，它属于一项相对较新的技术，且还需进一步完善工序^[1]。
2. 方位组装是对原子、分子或簇逐个进行序列操作和放置。SPM 表面扫描和真空射光钳等技术就可以应用于此。方位组装是一种很复杂的技术，很少应用于工业。

top-down 法

top-down 法是将一块大的材料通过浸蚀、研磨、机械分散来形成纳米结构的方法。top-down 方法可靠，设备复杂。与凝聚法相比，这种方法能耗更大，并且产生更多废物。

尽管纳米技术在工业（半导体技术和化学工业）中已经应用了几十年，但它仍处于初级阶段。近年来，鉴定材料特征的工具（见表 1-1）使我們可以在微观水平上更好地了解纳米材料的特征和性质。更多对于纳米材料结构和性质相关性的了解可以为发展性质和功能更好的纳米材料和设备提供保证。同时，纳米技术也存在不确定性，如纳米技术的导向、纳米技术对人和环境可能带来的危害，这些都需要考虑^[10]。

当然，对于纳米粒和纳米粒药物输送系统（NPDDS），这些特性也有正面的报道和评价。Venkateswarlu 和 Manjunath^[11]报道了氯氮平纳米粒的制备及特征。他们采用热熔和超声粉碎方法制备载氯氮平的固体脂质纳米粒（SLN）。Dingler 和 Gohla^[12]报道了 SLN 的制备方法，并进行了生产放大试验。Gasco^[13]申请了一项 SLN 制备方法的专利。Mehnert 和 Mader^[14]写了一篇关于 SLN 制备及评价方法的

出色的综述。Muller 等^[15]和其他人^[2-5,16-18]也发表了多篇综述。Rigaldie 等^[19]报道采用高静体压力技术来保护球晶 (NPDDS 的一种), 并对其消毒。本书作者的课题组发表了一些文章和专利^[20-26]。Rodriguez 等^[17]采用高压均质法制备了 NPDDS。

微射流技术逐渐应用于 NPDDS 的制备。这种方法是借助可以喷出介于纳升到微升之间小体积液体流的仪器。微流体这种“通过芯片控制”技术需要一种作用力, 这种作用力可以控制液体的流动和反应条件, 并且为小型化、整体化和自动化带来潜在的优势。制备这样的芯片需要把微型集成电路工业技术、流体力学、生物化学和硬件工程等专业知识结合起来, 才能制备微型集成生物化学控制系统。微射流平台可以在更短的时间内测定更准确的数据。由于可以直接在纳米水平上测定, 并且具有高的精确度, 微射流技术平台在药物研发和 NPDDS 制备中具有一席之地^[27-31]。

药物输送系统

理想的药物输送系统应该具有以下两个要素: 可以到达靶部位, 并且可以控制药物释放。靶向性可以确保药物的高效低毒, 特别是当给予既可以杀死癌细胞又可以杀死正常细胞的抗癌药的时候。通过控制释放可以实现降低或预防毒性的目的。NPDDS 由于粒径小, 可以静脉注射或以其他方式给药, 因此, 在体内具有更强的穿透力。同时, 纳米尺寸的粒子也可以降低注射部位的刺激性。针对特异性细胞的早期靶向治疗, 包括将活性物质与抗体连接, 该抗体具有肿瘤细胞表面标记特异性。抗体是人体内检测和标记外源物质存在的工具。某种蛋白质特异性抗体可以在实验室通过肿瘤细胞大量合成表达。这方面已经取得了一些成绩, 并且为 NPDDS 在这一领域开辟了广阔的前景。

基于脂质的纳米粒药物输送系统

脂质纳米囊是一种液态的油芯被一层固体或半固体外壳包裹制成的亚微粒。NPDDS 最初用于结合生物液体中固体粒子来提高混悬剂的胶体稳定性和液体的增溶性^[32,33]。SLN 是在 20 世纪 90 年代早期被发明的, 可以通过高压均质或微乳法制备^[34]。固体脂质纳米粒由固体基质组成, 可以认为是固体脂质代替液状脂质的非口服乳剂。由于它们的固体微粒基质可以阻止其他成分的化学降解^[35], 且可以调节活性物质的释放速度^[36]。超声-均质法可用于制备氯氮平固体脂质纳米粒^[11]。

作为输送系统, 胶体药物载体具有众多优点, 如可以提高难溶性药物的生物利用度。固体脂质纳米粒的其他优点还包括: 采用生物相容性磷脂, 避免制备过程中引入有机溶剂, 多种给药途径 (口服、经皮给药和静脉注射), 可以使用高压均质法制备 (适用于大批量生产), 可以提高生物利用度, 可以保护易降解的药物分子不受环境 (水和光) 影响, 并且还具有控制药物释放的性质^[14]。固体脂质纳米粒