

姚慧敏 ◆ 著

Targeted drug delivery system and
evaluation methods

靶向定位
给药系统及评价方法



 吉林大学出版社

通化师范学院学术著作出版基金资助出版
吉林省重点学科专项建设经费资助出版
国家自然科学基金项目(81001415)研究成果

靶向定位给药系统及评价方法

姚慧敏/著



吉林大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

靶向定位给药系统及评价方法 / 姚慧敏著. — 长春:
吉林大学出版社, 2013.10

ISBN 978-7-5677-0750-4

I. ①靶… II. ①姚… III. ①投药法-评价法

IV. ①R452

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 250249 号

靶向定位给药系统及评价方法

姚慧敏 著

责任编辑、责任校对: 李欣欣

吉林大学出版社出版、发行

开本: 787×1092 1/16

印张: 14.75 字数: 250 千字

ISBN 978-7-5677-0750-4

封面设计: 张沐沉

长春科普快速印刷有限公司 印刷

2013 年 10 月 第 1 版

2013 年 10 月 第 1 次印刷

定价: 52.00 元

版权所有 翻印必究

社址: 长春市明德路 501 号 邮编: 130021

发行部电话: 0431-89580026/28/29

网址: <http://www.jlup.com.cn>

E-mail: jlup@mail.jlu.edu.cn

· 序 言 ·

通化师范学院地处长白山区，为吉林省东南部地区唯一一所本科院校，学校突出长白山自然科学和长白山人文社会科学研究，尤其在高句丽历史文化研究、长白山非物质文化遗产研究和长白山生物资源研究方面取得了重要成果，在国内外引起了重要的反响。为吉林省东南部地区教育、文化、科技事业的发展提供了重要的智力支撑。

通化师范学院博士文库是集中学校博士教师完成的科研成果，由学校学术著作出版基金资助出版的系列学术著作，分批次进行出版，既有博士教师经过完善的博士学位毕业论文，又有承担的各级科研项目研究成果。出版设立通化师范学院博士文库，一方面，为博士教师科研成果的发表搭建了平台，提高他们科研工作的积极性；另一方面，集中展示了学校学科建设和科研工作研究成果，有助于扩大对外交流和宣传。

近年来，学校坚持教师教育及非教师教育多学科协调发展，在开展培养实践性应用型人才教学工作的同时，积极开展科学研究工作，不断提高科学研究水平。承担完成了多项国家级和省部级的自然科学和社会科学研究项目，出版了多部高水平有影响的学术著作，在国内外学术期刊杂志上发表了多篇学术论文，使学校的教学水平和科研水平不断提高，学校的知名度和影响力不断提升。尤其，年轻的博士教师，他们精力充沛，工作热情高，受过系统的科研训练，探究科学前沿能力强，研究方法先进，科研成果层次较高，已成为学校学科建设和科研工作的主力。

首次出版的15部学术著作，是从已经通过答辩并经过作者修改的博士论文中遴选出来的。作者在攻读博士学位期间，在导师和业内专家学者的帮助指导下，克服困难，调查研究，科学实验，查阅大量国内外文献，进行归纳整理、比较鉴别、反复修改，形成自己的研究成果，并在各自研

究的领域内取得专家学者的认可。相信各专业的同仁会从他们的著作中了解到研究的方向与轨迹，同时发现取得的成果和存在的不足。这对于开展学术交流、促进学术水平提高是很有好处的。此次出版的 15 部著作，涵盖化学、生物学、计算机科学、历史学、民俗学和社会学等学科。这些成果的集结与出版，对于我校学科建设和教学科研工作的深入开展具有重要意义。

今后，我们还将陆续资助出版博士教师的学术研究成果，促进我校的学术繁荣，使我校的教学和科研成果以更新的视角、更新的资料、更新的方法得以展现。

通化师范学院校长



2013 年 8 月 31 日于通化师范学院

· 前 言 ·

随着人类社会的老龄化和全球生态环境的恶化,癌症等重大疾病日益危害人类的生命和健康。常规的药物经口服、静脉或局部注射后,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,还会带来不良反应。近年来,靶向药物治疗已经引起人们的重视。所谓靶向药物治疗就是使药物瞄准靶部位,在局部保持相对高的浓度,延长药物作用的时间,提高对靶组织的作用强度,而对正常组织细胞作用较小。为克服药物本身带来的副作用,提高病人的顺应性,药物给药系统正向着高效、靶向、智能化的方向发展,理想的剂型应具有治疗剂量小、毒性小、副作用小的优势。各种药物传递系统应运而生,如将功能化的脂质体、微球、聚合物壳状物和聚合物胶束等纳米制剂应用于药物的靶向定位传递。

靶向定位给药系统(targeting drug delivery system, TDDS)系指根据生物体的生理学和分子生物学特性,借助载体、配体或抗体的作用,通过血液循环或胃肠道等途径将药物选择性地浓集定位于靶组织、靶器官、靶细胞或细胞器的一种递药系统。由于靶向递药系统能够使药物浓集于病灶组织,相应降低非病灶组织的药物浓度,因此能够提高药物的治疗效果,降低毒副作用,已经成为药剂学研究的热点研究领域。近年来,肿瘤靶向的研究日趋成熟,紫杉醇、阿霉素等多个微粒靶向制剂已经应用于临床,并且取得良好的治疗效果。本书对肝靶向、脑靶向、肾靶向、肺靶向等靶向定位给药系统的靶向机制、制备及评价方法进行了系统性的综述。

目 录

前 言	/001
-----------	------

第一章

概 论	/003
第一节 靶向定位给药系统的分类依据	/005
一、被动靶向制剂	/006
二、主动靶向制剂	/012
三、物理化学靶向制剂	/017
第二节 靶向定位给药系统的类型	/019
一、通过血液屏障实现长循环	/019
二、靶向定位给药系统的器官靶向	/020
三、靶向定位给药系统的细胞靶向	/028
第三节 靶向定位给药系统研究存在的问题及展望	/031

第二章

人体生理学基础及靶向定位机制	/035
第一节 肝脏	/035
一、肝脏的生理学基础	/035
二、靶向定位机制	/039
第二节 脑	/050
一、生理学基础	/050
二、靶向定位机制	/053

第三节 肾脏	/063
一、生理学基础	/063
二、靶向机制	/065
第四节 淋巴系统	/068
一、生理学基础	/068
二、靶向机制	/070
第五节 结肠	/073
一、生理学基础	/073
二、靶向机制	/076

第三章

靶向定位给药系统的分类与构建	/083
第一节 概述	/083
一、化学策略	/083
二、生物学策略	/083
三、靶向递药系统的构建	/084
第二节 靶向功能分子的筛选	/084
一、靶向功能分子的选择	/085
二、靶向功能分子的筛选	/097

第四章

靶向定位给药载体的制备及表征	/111
第一节 载药体系的分类与形成	/111
一、溶胶的形成	/112
二、缔合胶体	/112
三、囊泡与脂质体	/116
四、亚微乳与微乳	/121
五、微粒分散制剂与纳米技术	/123

第二节 载药体系的性质	/126
一、药物微粒分散制剂的粒径大小与测定方法	/126
二、微粒分散制剂的包裹率、产率	/132
三、微粒中药物的渗漏与释放	/133
第三节 微粒分散药物制剂的稳定性	/136
一、微粒分散药物制剂的物理稳定性	/136
二、DLVO 理论	/138
三、空间稳定理论	/143
四、空缺稳定理论	/149
五、微粒分散系的凝结动力学	/151
六、微粒分散系稳定性研究方法	/153
第四节 药物稳定性试验方法	/156
一、影响因素试验	/157
二、加速试验	/158
三、长期试验	/158
四、稳定性重点考察项目	/159
五、固体制剂稳定性实验的特殊要求和特殊方法	/161

第五章

靶向定位给药系统的评价方法	/167
第一节 概述	/167
一、动物疾病模型具有的特点	/169
二、人类疾病动物模型的分类	/169
三、设计和制备动物疾病模型的注意事项	/171
第二节 靶向递药的体外评价模型	/172
一、组织细胞单层培养模型	/172
二、内皮细胞和星形胶质细胞共培养模型	/173
三、体外细胞培养模型评价药物的组织通透性	/174
第三节 靶向递药的药效学评价模型	/174
一、肿瘤动物模型	/175

二、帕金森病动物模型	/182
三、老年性痴呆动物模型	/189
四、脑血管疾病动物模型	/196
第四节 靶向递药的药动学评价技术	/200
一、靶组织样本的采集和处理	/200
二、靶向递药动力学的评价方法	/202
参考文献	/204

第一章

DIYIZHANG



概 论

随着人类社会的老龄化和全球生态环境的恶化,癌症等重大疾病日益危害人类的生命和健康。常规的药物经口服、静脉或局部注射后,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,还会带来不良反应。近年来,靶向药物治疗已经引起人们的重视。所谓靶向药物治疗就是使药物瞄准靶部位,在局部保持相对高的浓度,延长药物作用的时间,提高对靶组织的作用强度,而对正常组织细胞作用较小。

为克服药物本身带来的副作用,提高病人的顺应性,药物给药系统正向着高效、靶向、智能化的方向发展,理想的药物剂型应具有治疗剂量小、毒性小、副作用小的优势。各种药物传递系统应运而生,如将功能化的脂质体、微球、聚合物壳状物和聚合物胶束等纳米制剂应用于药物的靶向定位传递等。

靶向定位给药系统(targeting drug delivery system, TDDS),是一种能将药物有目的的输送到病灶部位,从而减少药物用量的新型药物制剂技术和工艺,而且便于控制给药的速度和方式。靶向制剂的概念最初由诺贝尔奖获得者德国科学家 Ehrlich 在 20 世纪初提出, Ehrlich 称其为“魔法子弹”。靶向制剂是通过载体使药物选择性的浓集于病变部位的给药系统,病变部位常被形象的称为靶部位,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,能选择性地破坏患病细胞而不影响健康细胞,可以提高靶组织的药理作用强度和降低全身的不良反应。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、浓集、控释及无毒可生物降解等四个要素。由于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,所以日益受到国内外医药界的广泛重视。近 20 年来随着细胞生物学、分子生物学和材料学等科学的飞速发展,靶向制剂的研究俨然已经成为国内外药剂研究的热点之一。在过去的几十年里,科学家们一直致力于开发这种具有特定靶向性的理想

药物。虽然研究进展缓慢，但是纳米药物的出现以及细胞和分子生物学的深入研究为人们开拓了新的视野。

在药物制剂领域，人们探索和实践着各种靶向的途径和方法。从注射、口服到经皮肤以及眼部、肺部等黏膜给药，靶向途径不断拓宽。目前，采用脂质体作为药物载体是研究的重点，磁靶向、酶靶向制剂也是研究热点。利用药剂学手段制成靶向给药系统已经成为人们关注的焦点，即通过微粒将药物靶向输送至病灶部位，而对其他组织、器官和细胞影响很小，从而提高疗效和减少药物的毒副作用。同时，所研究的药物也从小分子化学药物延伸到大分子药物，蛋白质、多肽、基因、疫苗等都成为了靶向药物研究的热点。

由于长期对疾病认识的局限性和未能在细胞水平和分子水平上了解药物的作用，以及靶向制剂的材料和制备方面的困难，直到分子生物学、细胞生物学和材料科学等方面有了飞速进步，才给靶向制剂的发展开辟了新的天地。70年代末80年代初，人们开始比较全面地研究靶向制剂，包括它们的制备、性质、体内分布、靶向性评价以及药效与毒理。1993年 FlorenceAT 创办了“Journal of Drug Targeting”，专门刊载靶向制剂的研究论文，促进了医药界对靶向制剂的重视和深入研究。

虽然靶向给药载体在药物治疗方面有明显的优势，也取得了一些成果，但随着研究的逐步深入，人们越来越意识到靶向给药系统仍面临诸多挑战。例如很多靶向给药载体会进入血液，在被动、主动或物理化学靶向作用下，到达组织、器官或细胞，进一步深入至细胞内。在这个过程中，给药载体会遇到包括网状内皮系统（reticuloendothelial system, RES）在内的各种生理屏障的清除，同时存在细胞靶向性不高、亚细胞水平治疗浓度较低等诸多问题，明显影响药物疗效。这些挑战均来源于复杂的体内环境。

以前药物载体的设计往往只针对体内某一环节，机制较为简单。目前人们已经开始设计更为复杂的自适应性给药系统（adaptive drug delivery system）或智能型给药系统（intelligent drug delivery system）。这些给药系统的特点是：通过对给药载体进行多重复合设计（包括使用智能型材料），使其能够随时间或体内环境的变化而发生自我调节，或者对外部刺激产生响应，从而顺利通过体内各种复杂屏障，实现更好的靶向效果。

大多数药物，不管以什么剂型给药，药物并不是只传送到发挥药理作用的受体部位，而是分布到全身各组织、器官，每个药物都要经过吸收、分布、代谢、排泄的过程，因此，只有少量药物到达靶组织、靶器官、靶

细胞。要提高靶区的药物浓度必须提高全身循环系统的药物浓度，这就必须增加剂量，从而药物的毒副作用也增大。特别是对于细胞毒的抗癌药物，在杀灭癌细胞的同时也杀灭正常细胞。将药物制成能到达靶区的靶向制剂，就可以提高药效，降低毒副作用，提高药品的安全性、有效性、可靠性和患者的顺应性。此外，靶向制剂还可以解决药物在其他制剂给药时可能遇到的以下问题：①药剂学方面的稳定性低或溶解度小；②生物药剂学方面的吸收小或生物不稳定性（酶、pH 值等）；③由于药物动力学方面的半衰期短和分布面广而缺乏特异性；④临床方面的治疗指数（中毒剂量和治疗剂量之比）低和解剖屏障或细胞屏障等。

靶向制剂不仅要求药物选择性地到达特定部位的靶组织、靶器官、靶细胞甚至细胞内的结构，而且要求有一定浓度的药物滞留相当时间，以便发挥药效，而载体应无遗留的毒副作用。成功的靶向制剂应具备定位浓集、控制释药以及无毒、可生物降解三个要素。

第一节 靶向定位给药系统的分类依据

最初狭义的靶向制剂指抗癌制剂，随着其研究领域逐渐拓宽，目前从载体物质、靶向的动力源和给药方式等方面都取得了突破性进展，因此，靶向制剂是具有靶向性的药物制剂统称。根据不同的角度，靶向定位给药系统的分类方法也不尽相同。药物的靶向从到达的部位讲可以分为三级：第一级指到达特定的靶组织或靶器官；第二级指到达特定的细胞；第三级指到达细胞内的特定部位。按靶向源动力来源可分为主动靶向制剂、被动靶向制剂和物理化学靶向制剂。

靶向给药系统的靶向性可由以下三个参数来衡量：

1. 相对摄取率 r_e

$$r_e = (\text{AUC}_i)_p / (\text{AUC}_i)_s \quad (1-1)$$

式中， AUC_i ——由浓度-时间曲线求得的第 i 个器官或组织的药时曲线下面积；脚标 p 和 s 分别表示药物制剂及药物溶液。 r_e 大于 1 表示药物制剂在该器官或组织有靶向性， r_e 愈大靶向效果愈好；等于或小于 1 表示无靶向性。

2. 靶向效率 t_e

$$t_e = (\text{AUC})_{\text{靶}} / (\text{AUC})_{\text{非靶}} \quad (1-2)$$

式中， t_e ——表示药物制剂或药物溶液对靶器官的选择性。 t_e 值大于 1

表示药物制剂对靶器官比某非靶器官有选择性； t_e 值愈大，选择性愈强；药物制剂的 t_e 值与药物溶液的 t_e 值相比，说明药物制剂靶向性增强的倍数。

3. 峰浓度比 C_e

$$C_e = (C_{\max})_p / (C_{\max})_s \quad (1-3)$$

式中， $C_{\max}$ 为峰浓度，每个组织或器官中的 C_e 值表明药物制剂改变药物分布的效果， C_e 值愈大，表明改变药物分布的效果愈明显。

一、被动靶向制剂

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 $2.5 \sim 10 \mu\text{m}$ 时，大部分积集于巨噬细胞。小于 $7 \mu\text{m}$ 时一般被肝、脾中的巨噬细胞摄取， $200 \sim 400 \text{ nm}$ 的纳米粒集中于肝后迅速被肝清除，小于 10 nm 的纳米粒则缓慢积集于骨髓。大于 $7 \mu\text{m}$ 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。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。乳剂、脂质体、微球和纳米粒等都可以作为被动靶向制剂的载体。

1. 乳剂

乳剂的靶向性特点在于它对淋巴的亲水性。油状药物或亲脂性药物制成 O/W 型乳剂及 O/W/O 型复乳静脉注射后，油滴经巨噬细胞吞噬后在肝、脾、肾中高度浓集，油滴中溶解的药物在这些脏器中积蓄量也高。水溶性药物制成 W/O 型乳剂及 W/O/W 型复乳经肌内或皮下注射后易浓集于淋巴系统。

乳剂在肠道吸收后经淋巴转运，避免经肝的首过效应，可以提高药物的生物利用度。如果淋巴系统可能含有细菌感染与癌细胞转移等病灶，将药物输送到淋巴就更有必要。5 - 氟尿嘧啶的 W/O 型乳剂经口服后，在癌

组织及淋巴组织中的含量明显高于血浆。

W/O 型和 O/W 型乳剂虽然都有淋巴定向性，但两者的程度不同。如丝裂霉素 C 乳剂在大鼠肌内注射后，W/O 型乳剂在淋巴液中的药物浓度明显高于血浆，且淋巴液/血浆浓度比随时间延长而增大；O/W 型乳剂则与水溶液差别较少，药物浓度比在 2 上下波动。

W/O 型乳剂经肌内、皮下或腹腔注射后，易聚集于附近的淋巴器官，是目前将抗癌药转运至淋巴器官最有效的剂型。将抗癌药物制成 W/O 型乳剂，可抑制癌细胞经淋巴管的转移，或局部治疗淋巴系统肿瘤。

乳剂中药物的释放机制主要有透过细胞膜扩散、通过载体使亲水性药物变为疏水性而更易透过油膜或通过复乳中形成的混合胶束转运等。

乳剂的粒径大小对靶向性有影响。静注的乳剂乳滴在 $0.1 \sim 0.5 \mu\text{m}$ 时，为肝、脾、肺和骨髓的单核 - 巨噬细胞系统所清除， $2 \sim 12 \mu\text{m}$ 时，可被毛细血管摄取，其中 $7 \sim 12 \mu\text{m}$ 粒径的乳剂可被肺机械性滤取。

此外，乳化剂的种类、用量和乳剂的类型对靶向性也有影响。

2. 脂质体

脂质体可以包封脂溶性药物或水溶性药物，进入体内可被巨噬细胞作为外界异物而吞噬摄取，在肝、脾和骨髓等单核 - 巨噬细胞较丰富的器官中浓集，可治疗肿瘤和防止肿瘤扩散转移，以及肝寄生虫病、利什曼病等单核 - 巨噬细胞系统疾病。同时可明显降低药物的毒性，如抗肝利什曼原虫药锑酸葡胺被脂质体包封后，药物在肝中的浓度提高 $200 \sim 700$ 倍。两性霉素 B 对多数哺乳动物的毒性较大，制成脂质体后，可使其毒性大大降低而不影响抗真菌活性。

脂质体属于胶体系统，其组成与细胞膜相似，能显著增强细胞摄取，延缓和克服耐药性，脂质体在体内细胞水平上的作用机制有吸附、脂交换、内吞、融合等。

(1) 吸附：吸附是脂质体作用的开始，为普通物理吸附，受粒子大小、密度和表面电荷等因素影响。如脂粒与细胞表面电荷相反，吸附作用大。

(2) 脂交换：脂质体的脂类与细胞膜上的脂类发生交换。其交换过程包括：脂质体先被细胞吸附，然后在细胞表面蛋白的介导下，特异性交换脂类的极性基团或非特异性地交换酰基链。交换仅发生在脂质体双分子层中外部单分子层和细胞质膜外部的单分子层之间，而脂质体内药物并未进入细胞。脂质体可与血浆中各种组织细胞相互作用进行脂交换。

(3) 内吞 (endocytosis)：内吞作用是脂质体的主要作用机制。脂质