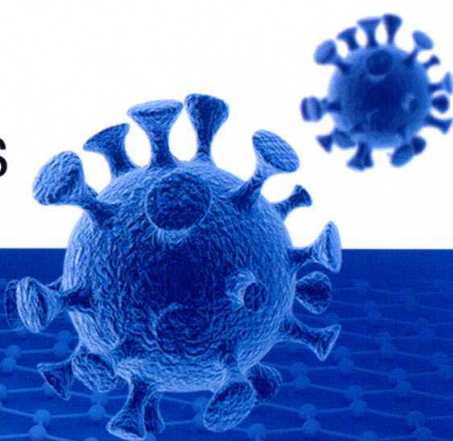


基于脂质的纳米载体 在药物递送 和诊断中的应用

LIPID-BASED
NANOCARRIERS FOR
DRUG DELIVERY AND DIAGNOSIS



[巴基] Muhammad Raza Shah

[巴基] Muhammad Imran 原著

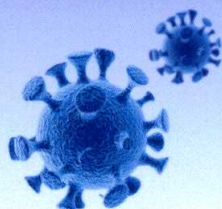
[巴基] Shafi Ullah

刘颖 主译



科学出版社

(R-8147.01)



基于脂质的纳米载体 在药物递送 和诊断中的应用

LIPID-BASED
NANOCARRIERS FOR
DRUG DELIVERY AND DIAGNOSIS



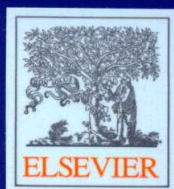
科学出版社互联网入口

部门: (021) 64042678 销售: (010) 64031535

部门 E-mail: sciencep-shmed@mail.sciencep.com

销售分类建议: 医药卫生 / 药学 / 药剂学

本书译自原版 *Lipid-based
Nanocarriers for Drug Delivery
and Diagnosis*
并由Elsevier授权出版。



www.sciencep.com

ISBN 978-7-03-061348-6



9 787030 613486 >

定价: 150.00 元

基于脂质的纳米载体在药物
递送和诊断中的应用

LIPID-BASED NANOCARRIERS FOR DRUG DELIVERY
AND DIAGNOSIS

〔巴基〕 Muhammad Raza Shah

〔巴基〕 Muhammad Imran 原著

〔巴基〕 Shafi Ullah

刘颖 主译

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书较好地反映了基于脂质的纳米载体在药物递送和疾病诊断中的最新成果和进展。本书内容丰富而全面，具有较强的系统性和先进性，涉及几乎所有重要的基于脂质的纳米载体。除介绍了各类脂质载体的含义、处方组成、表征、性质等基础知识之外，也图文并茂地介绍和呈现了这些载体在药物递送系统领域研究中的进展和应用，同时也反映了这些纳米载体在疾病诊断应用方面的优势与成果，实用性较强。此外，部分内容如脂质纳米管等在其他专著中并不常见，也反映了本书的新颖性。

本书适用于高校和科研院所从事纳米医药相关领域的科技工作者、研究生、高年级本科生，以及工业界技术人员和相关人员使用。

图书在版编目 (CIP) 数据

基于脂质的纳米载体在药物递送和诊断中的应用 Lipid-based nanocarriers for drug delivery and diagnosis/(巴基)穆罕默德·拉扎·沙赫(Muhammad Raza Shah)等著;刘颖主译.—北京:科学出版社,2019.9

ISBN 978-7-03-061348-6

I. ①基… II. ①穆… ②刘… III. ①脂类—纳米材料—应用—药物—研究 IV. ①R94

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2019)第 107548 号

责任编辑:周倩 丁彦斌/责任校对:杨赛

责任印制:黄晓鸣/封面设计:殷靓

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

上海锦佳印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2019 年 9 月 第 一 版 开本:720×1000 B5

2019 年 9 月 第一次印刷 印张:19 3/4

字数:363 000

定价:150.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

LIPID-BASED NANOCARRIERS FOR DRUG DELIVERY AND DIAGNOSIS

Muhammad Raza Shah, Muhammad Imran, Shafi Ullah

ISBN: 9780323527293

Copyright © 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

Authorized Chinese translation published by China Science Publishing & Media Ltd.

《基于脂质的纳米载体在药物递送和诊断中的应用》(刘颖主译)

ISBN: 9787030613486

Copyright © Elsevier Inc. and China Science Publishing & Media Ltd. All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from Elsevier (Singapore) Pte Ltd. Details on how to seek permission, further information about the Elsevier's permissions policies and arrangements with organizations such as the Copyright Clearance Center and the Copyright Licensing Agency, can be found at our website: www.elsevier.com/permissions.

This book and the individual contributions contained in it are protected under copyright by Elsevier Inc. and China Science Publishing & Media Ltd.

This edition of Lipid-Based Nanocarriers for Drug Delivery and Diagnosis is published by China Science Publishing under arrangement with ELSEVIER INC.

This edition is authorized for sale in China only, excluding Hon Kong, Macau and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本版由 ELSEVIER INC. 授权科学出版社在中国大陆地区(不包括香港、澳门以及台湾地区)出版发行。

本版仅限在中国大陆地区(不包括香港、澳门以及台湾地区)出版及标价销售。未经许可之出口,视为违反著作权法,将受民事及刑事法律之制裁。

本书封底贴有 Elsevier 防伪标签,无标签者不得销售。

注意

本书涉及领域的知识和实践标准在不断变化。新的研究和经验拓展我们的理解,因此须对研究方法、专业实践或医疗方法作出调整。从业者和研究人员必须始终依靠自身经验和知识来评估和使用本书中提到的所有信息、方法、化合物或本书中描述的实验。在使用这些信息或方法时,他们应注意自身和他人的安全,包括注意他们负有专业责任的当事人的安全。在法律允许的最大范围内,爱思唯尔、译文的原文作者、原文编辑及原文内容提供者均不对因产品责任、疏忽或其他人身或财产伤害及/或损失承担责任,亦不对由于使用或操作文中提到的方法、产品、说明或思想而导致的人身或财产伤害及/或损失承担责任。

译者名单

主译 刘颖

副主译 胡会国 冯年平

译者 (按姓氏汉语拼音排序)

方可园 冯年平 侯雪峰

胡会国 李喆颖 刘颖

马靖怡 肖宋

译者的话

近些年，为了实现克服系统性屏障和细胞内屏障进行高效药物递送、构建智能靶向递送系统和缓控释给药系统，以及更有效地进行基因治疗，各种新型基于脂质的纳米载体应运而生，备受关注。从较为基础的纳米乳、脂质体、固体脂质纳米粒、胶束、纳米混悬剂到纳米结构脂质载体、脂质纳米管、各种刺激响应型纳米载体等在不断涌现，研究的深度和广度也在不断加深、拓宽，系统性也逐渐增强。由于在以上各研究领域基于脂质的纳米载体均具有突出的优势作用，这类纳米载体在药物递送和诊断应用方面发展前景广阔。

在当前科技迅猛发展、各学科交叉融合日益增强的时代背景下，在我国如何更好地实现基于脂质的纳米载体“from bench to bed”，进一步发挥其在临床治疗中的优势和作用任重道远。掌握和借鉴有关脂质载体的系统理论和先进的实践经验将助力于该领域的研究。《基于脂质的纳米载体在药物递送和诊断中的应用》广泛而系统地介绍和阐述了各种类型的基于脂质的纳米载体，其制备技术、表征、分析和应用，以及存在的不足和今后的发展方向。在工业化生产方面也介绍了目前常用的仪器和设备，实现工业化生产需克服的困难和考虑的要素。本书注重新颖性和实用性，在理论和实践方面均具有较高的参考价值。希望这本书可以给读者带来一些启发和思考，以助力于我国该类型的纳米载体的研发和产业化发展。

衷心感谢参加本书翻译的译者的辛苦付出！由于译者水平有限，书中难免存在不足和不妥之处，恳请读者批评指正。

刘颖

2019年4月3日

前言

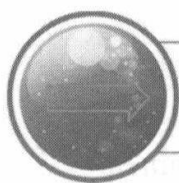
《基于脂质的纳米载体在药物递送和诊断中的应用》一书涵盖了药物递送系统的广泛主题。众所周知，每 10 000 种或更多的化合物中，只有一种化合物最终能进入消费市场。药物研发的高失败率主要是由药物毒性、生物降解、较低生物利用度和药物固有的副作用导致的。纳米技术在药物研发、疾病治疗和诊断及药物递送领域的应用增长迅猛。纳米载体用于递送药物，可以控制药物的释放速率和实现靶向释放，从而提高药物在体内的安全性和有效性。在已研发的药物控释和靶向载体中，基于脂质的纳米载体由于具有较高生物相容性和较高载药量等优势，引起研究者越来越多的关注。

本书涵盖了多种药物递送系统，内容包括基于脂质的纳米递送系统，如固体脂质纳米粒、纳米结构脂质载体、纳米脂质体、胶束、纳米乳、纳米混悬液和脂质纳米管等。本书详细介绍了可用于药物递送的各种脂类及其化学成分和理化特性，还阐述了药物递送系统的表征及处方组分对药物递送系统体内外行为的影响。本书还介绍了如何有效地利用基于脂质的药物递送系统实现控释和靶向递送潜在的药物/基因，以提高临床疗效。阐述了脂质纳米载体在纳米医学、诊断和治疗中的作用和贡献。

本书可为在研究机构、企业研发部门、图书馆、大学工作的人员和顾问提供参考，也可为有机化学、药物化学和药理学领域的本科生和研究生提供丰富的信息。本书可以作为基于纳米载体的药物递送系统课程的高级讲义或参考书。作者认真撰写本书，以希望本书能成为一本重要的参考书和教学专业人员及学生的有益补充读物。

阿塔·拉曼

联合国教科文组织科学奖得主



Preface

The book entitled *Lipid-Based Nanocarriers for Drug Delivery and Diagnosis* covers a wide range of topics in drug delivery systems. It is well known that out of every 10,000 or more compounds screened, only one can eventually reach to the consumer market. Major reasons for this high failure rate are drug toxicity, biological degradation, low bioavailability, and intrinsic side effects. Nanotechnology is exponentially expanding in the area of medicines, therapeutics, diagnostics, and drug delivery. A nanocarrier-based delivery system is used to deliver medicinal compounds in the body and improves their safety and efficacy by controlling the rate and targeted release of the medicinal product. Among the carriers explored for the controlled delivery and targeting of drugs, lipid-based nanocarriers have generated increasing interest due to a number of technological advantages that include high biocompatibility and higher drug loading capacity.

The book provides coverage of many important aspects of drug delivery systems, including, lipid-based nanoparticulate delivery systems such as solid lipid nanoparticles, nanostructured lipid carriers, nanoliposomes, micelles, nanoemulsions, nanosuspensions, and lipid nanotubes. The various types of lipids that can be exploited for drug delivery and their chemical composition and physicochemical characteristics are reviewed in detail. The characterization aspects and effects of their dimensions on drug delivery systems behavior in vitro and in vivo is also discussed. The book also covers the effective use of lipid-based systems for controlled and targeted delivery of potential drugs/genes for enhanced clinical efficacy. The role of lipid nanocarriers in nanomedicines, diagnostics, and therapy is elaborated.

The book should be useful for research institutes, research departments in industry, libraries, universities, and consultants. It will provide a wealth of information for undergraduate and graduate students in the fields of organic chemistry, medicinal chemistry, and pharmacology.

The book should prove useful as an advanced text or reference book for a course on nanocarrier-based drug delivery system. It is written with great effort and care, and



it should turn out to be an important reference book, a desktop information resource, and useful supplementary reading for teaching professionals and students.

Atta-ur-Rahman

UNESCO Science Laureate

原作者名单

Muhammad Raza Shah

International Center for Chemical and Biological Sciences, H.E.J. Research Institute of Chemistry University of Karachi, Pakistan.

Muhammad Imran

International Center for Chemical and Biological Sciences, H.E.J. Research Institute of Chemistry University of Karachi, Pakistan.

Shafi Ullah

International Center for Chemical and Biological Sciences, H.E.J. Research Institute of Chemistry University of Karachi, Pakistan.

穆罕默德·拉扎·沙赫

穆罕默德·拉扎·沙赫是巴基斯坦卡拉奇大学国际化学与生物科学中心和 H.E.J.化学研究所教授。他也是生物等效性与临床研究中心 (CBSCR) 的负责人。获得多项奖项，包括巴基斯坦总统颁发的 Tamgha-i-Imtiaz 奖，以及授予巴基斯坦科学院化学领域 40 岁以下科学家的 Dr. M. Raziuddin Siddiqi 奖 (2015)。他撰写了 200 多篇期刊论文。

穆罕默德·伊姆兰

穆罕默德·伊姆兰是巴基斯坦卡拉奇大学国际化学与生物科学中心和 H.E.J.化学研究所研究生。

萨菲·乌拉

萨菲·乌拉是巴基斯坦卡拉奇大学国际化学与生物科学中心和 H.E.J.化学研究所研究生。

目 录

译者名单

译者的话

前言

Preface

原作者名单

第一章 固体脂质纳米粒	1
1.1 简介	1
1.2 优点	3
1.3 固体脂质纳米粒的结构组成	3
1.4 固体脂质纳米粒中的药物包封	6
1.5 固体脂质纳米粒的制备	8
1.6 灭菌	16
1.7 固体脂质纳米粒的冷冻和喷雾干燥	16
1.8 表征	17
1.9 固体脂质纳米粒的药物释放	21
1.10 固体脂质纳米粒的制备和性能方面的问题	21
1.11 固体脂质纳米粒的应用	22
参考文献	24
第二章 纳米结构脂质载体	31
2.1 简介	31
2.2 纳米结构脂质载体的独特优势	32
2.3 纳米结构脂质载体的类型	33
2.4 纳米结构脂质载体药物包封模型	34
2.5 纳米结构脂质载体制剂	34
2.6 纳米结构脂质载体的结构研究	38
2.7 纳米结构脂质载体的应用	41
2.8 纳米结构脂质载体的靶向策略	45
参考文献	47



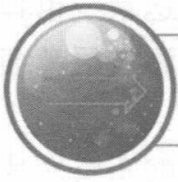
第三章 脂质体	53
3.1 简介	53
3.2 脂质体的分类	54
3.3 脂质体形成动力学	56
3.4 脂质体双层膜的性质	56
3.5 脂质体的制备	57
3.6 脂质体载药	64
3.7 脂质体的表征	65
3.8 脂质体稳定性	69
3.9 脂质体灭菌	69
3.10 脂质体冻干	70
3.11 应用	70
3.12 靶向给药脂质体	73
3.13 新一代脂质体	81
参考文献	83
第四章 纳米乳	94
4.1 简介	94
4.2 纳米乳在药物递送中的优势	95
4.3 纳米乳的制备	95
4.4 纳米乳的表征	102
4.5 纳米乳常见的不稳定性	105
4.6 给药系统中的应用	106
4.7 靶向给药的应用	109
4.8 诊断应用	111
4.9 纳米乳面临的挑战	112
参考文献	112
第五章 纳米混悬剂	118
5.1 简介	118
5.2 纳米混悬剂的潜在优势	119
5.3 纳米混悬剂的制备	119
5.4 处方方面的考虑	129
5.5 纳米混悬剂的后期加工过程	130
5.6 纳米混悬剂的表征	131
5.7 纳米混悬剂的不稳定性	134



5.8 纳米混悬剂的应用	136
参考文献	141
第六章 脂质纳米管	147
6.1 简介	147
6.2 脂质纳米管的性质	150
6.3 脂质纳米管的类型	150
6.4 脂质纳米管的制备方法	151
6.5 脂质纳米管功能化	155
6.6 纳米药物和粒子在脂质纳米管内的包封	156
6.7 脂质纳米管在给药方面的应用	156
参考文献	158
第七章 超声响应型纳米系统	162
7.1 引言	162
7.2 超声响应型纳米系统药物递送和基因递送的作用机制	164
7.3 超声响应型纳米系统的结构和性质	165
7.4 用于靶向递送的功能化超声响应型纳米系统	173
7.5 治疗应用	175
参考文献	177
第八章 用于治疗癌症靶向给药的脂质体	187
8.1 引言	187
8.2 抗肿瘤药物脂质体靶向的方法	188
参考文献	198
第九章 基于脂质的纳米载体用于肿瘤基因治疗	205
9.1 引言	205
9.2 历史角度	206
9.3 基因递送的屏障	208
9.4 基因递送载体	211
9.5 基于脂质的癌症基因治疗的现状	228
9.6 总结	230
参考文献	230
第十章 pH 和温敏纳米系统	242
10.1 引言	242
10.2 靶部位 pH	244
10.3 pH 敏感纳米载体的机制	244



10.4	药物递送系统中代表性的 pH 敏感纳米载体	247
10.5	热敏纳米载体	252
10.6	热敏性脂质的特性	252
10.7	热敏性聚合物的性能	253
10.8	热敏药物递送纳米系统的实例	255
	参考文献	260
第十一章	类脂囊泡药物递送系统	272
11.1	简介	272
11.2	类脂囊泡的处方	274
11.3	制备方法	277
11.4	类脂囊泡载药	281
11.5	表征	282
11.6	应用	284
11.7	修饰的类脂囊泡	288
	参考文献	290
	索引	295



第一章

固体脂质纳米粒

1.1 简介

基于载体的药物递送系统在增强现有药物，特别是水溶性较差的药物效能方面，已引起越来越多的学术关注。其中，大部分的关注在于研究纳米尺寸范围内的载体用于制备“纳米药物”(Bang et al., 2009; Liu and Park, 2009; Xia et al., 2009)。纳米载体可以提高药物生物利用度，使降解速率最小化，控制释放速率，减少副作用，并增强包封药物在疾病靶部位的蓄积(Torchilin, 2007)。药物从缓控释剂型中释放可以提高患者对所提出治疗方案的顺应性，从而改善临床治疗效果(Shi et al., 2010)。

在 20 世纪 60 年代早期，随着肠外乳剂的出现，人们开始对纳米领域进行研究。这些肠外乳剂适用于许多低水溶性或亲脂性治疗剂给药，可以实现工业化生产，因而备受青睐(Kathe et al., 2014)。然而，也存在一些与这些乳剂相关的棘手的问题，如药物从脂质相分离到水相中是不可避免的缺点。此外，乳剂在储存期间物理稳定性较差，几乎所有研究都表现出明显的聚集后相分离现象。而与这些乳剂相关的最大的难题是实现所需的缓释特征，只有极度亲脂性的药物才显示出这一理想的释放特点(Washington, 1996; Prankerd and Stella, 1990)。

为了解决与肠外乳剂和其他药物递送系统相关的问题，研究者着手研究聚合物纳米粒。基于聚合物的纳米粒在其生物相容性和生物可降解性方面是非常有优势的。化学修饰的和天然存在的聚合物可赋予纳米粒各种功能特性。尽管聚合物纳米粒有许多优点，但它们仍然存在具有一定毒性、滞留时间较长、有机溶剂残留及制备过程在实现工业化生产方面不足等问题。为了克服上述缺点，人们开发脂质体作为替代方案。脂质体同样具有较强的生物相容性和生物可降解性，并且



可递送多种有研究潜力的药物，否则这些药物会产生严重的副作用。此外，亲水性药物可被成功地包封在脂质体囊泡的水性区室中。但同时该药物递送系统也具有一些内在的不足，如物理稳定性较差、非特异性、药物可能被挤出和被巨噬细胞清除等(Samad et al., 2007; Couvreur et al., 1995)。

在 20 世纪 90 年代早期，研究人员主要致力于以在室温下为固体的脂质为基质的纳米粒研究。该系统常用作基于固体惰性脂质为基质的药物剂型，它可以限制药物的流动性并增加药物的稳定性。这种巧妙的药物递送系统兼具聚合物纳米粒和微米化乳剂的优点，被称为固体脂质纳米粒(SLNs) (Soppimath et al., 2001; Smith, 1986)。根据其定义，它们是亚微米(50~1000 nm)级的胶体颗粒，由具有生物相容性和生物可降解性的固体脂质(室温下为固体的脂质)组成，通过表面活性剂、聚合物或它们的混合物来保持稳定，可包封亲脂性和亲水性药物。SLNs 是具有不同载体系统的疗效、功能和优势的递送系统，前景广阔(Harde et al., 2011; Gasco, 1993)。

SLNs 结构简单，具有多功能性，并且作为药物载体前景广阔，因此引起制剂工作者极大的关注。从定义来看，它们是小粒径的胶体颗粒，在许多方面都有重要作用。SLNs 粒径越小，稳定性可能越好，越可能产生靶向作用，包封药物的能力也可能越强(Müller et al., 2002; Wissing et al., 2004)。它们是液体脂质(油)被固体脂质取代的亚微米级新一代脂质乳剂。它们具有一些独特的性质，如粒径小、载药量高、表面积大和界面层两相间的相互作用。它们能够提高药品、营养保健品和其他物质作用效果，引人注目(Cavalli et al., 1993)。与聚合物纳米粒相似，其固态基质为负载的活性成分提供了较好的保护，使其免受复杂不利的生物环境下的化学降解，还有助于调节药物释放行为。此外，它们可以通过高压均质法在工业上进行大规模生产。所有这些特征属性使 SLNs 成为药物递送的优良载体(Harde et al., 2011)。

最近，由于使用这种技术制备了大量药物，SLNs 的研究获得了全球范围的关注。①SLNs 可用于药物的肠外递送(Yang et al., 1999)；②SLNs 可提高亲脂性药物的口服生物利用度，这一点与其他递送系统相比具有优势(Abuasal et al., 2012; Hu et al., 2004)；③SLNs 用于眼部给药可改善药物的角膜渗透和在眼中的滞留时间(Seyfoddin et al., 2010)；④SLNs 可用于局部给药治疗多种皮肤病(Schäfer Korting et al., 2007)；⑤SLNs 可用于肺部和直肠给药。另外，也有研究者报道 SLNs 可针对特定病变部位实现靶向药物递送(Chattopadhyay et al., 2008)。