

2007年执业药师考试考点汇总与解析-药剂学-靶向制剂
PDF转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文

https://www.100test.com/kao_ti2020/266/2021_2022__EF_BC_92_EF_BC_90_EF_BC_90_EF_c23_266654.htm 考点1：靶

向制剂概述 1. 靶向制剂的概念 靶向制剂亦称靶向给药系统（TDDS），是通过载体将药物通过局部给药或全身血液循环选择性地浓集于靶组织、靶器官、靶细胞或细胞内结构的给药系统。 2. 靶向制剂的特点 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。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。 3. 靶向制剂的分类（1）按药物所到达的靶部位可将靶向制剂分为3类。 可以到达特定靶组织或靶器官的靶向制剂； 可以到达特定靶细胞的靶向制剂；

可以到达细胞内某些特定靶点的靶向制剂。（2）从方法上靶向制剂可分为以下3类。 被动靶向制剂。即自然靶向制剂，是进入体内的载药微粒被巨噬细胞作为外来异物所吞噬而实现靶向的制剂，这种自然倾向（生理过程的自然吞噬）使药物选择性地浓集于病变部位而产生特定的体内分布特征。被动靶向制剂包括脂质体、靶向乳剂、纳米粒、微球。 主动靶向制剂。一般是将微粒表面加以修饰后作为“导弹”性载体，将药物定向地运送到并聚集于预期的靶部位发挥药效的靶向制剂。主动靶向制剂包括修饰的药物载体和前体药物两大类。 物理化学靶向制剂。是用某些物理方法或化学方法使靶向制剂在特定部位发挥药效的靶向制剂。物理化学靶向制剂包括磁性、栓塞、热敏感和pH敏感靶向制剂。

考点2：被动靶向制剂 被动靶向制剂（自然靶向制剂

)，是进入体内的载药微粒被巨噬细胞作为外来异物所吞噬而实现靶向的制剂，是利用液晶、液膜、脂质、类脂质、蛋白质、生物材料等作为载体，将药物包裹或嵌入其中制成的各种类型的胶体或混悬微粒系统。在体内的颁布首先取决于微粒的粒径。被动靶向制剂包括脂质体、乳剂、微球、纳米囊和纳米球等。

1. 脂质体 (1) 脂质体的概念。系指将药物包封于类脂质双分子层内而形成的微型泡囊，也有人称脂质体为类脂小球或液晶微囊。类脂双分子层的厚度约4nm。
- (2) 脂质体的结构组成。脂质体是以磷脂为主要膜材并加入胆固醇等附加剂组成的。
- (3) 脂质体的特点。具有靶向性、缓释性、组织相容性与细胞亲和性，降低药物毒性，提高药物稳定性。
- (4) 制备脂质体的材料。 磷脂类。包括天然的卵磷脂、脑磷脂、豆磷脂以及合成磷脂。 胆固醇。具有调节膜流动性的作用，可称是脂质体的“流动性缓冲剂”。
- (5) 脂质体的制备方法。包括注入法、薄膜分散法、超声波分散法、逆相蒸发法及冷冻干燥法。此外，脂质体制备方法还有复乳法、熔融法、表面活性剂处理法、离心法、前体脂质体法和钙融合法等。
- (6) 脂质体与细胞的相互作用。脂质体与细胞的作用过程可分为吸附、脂交换、内吞、融合四个阶段。吸附是脂质体作用的开始；脂交换是脂质体的脂类与细胞膜上脂类发生交换；内吞是脂质体的主要作用机制，脂质体易被作为外来异物所吞噬；融合是指脂质体的膜与细胞膜成分相似，可通过融合作用使药物进入细胞内，经溶酶体消化而释放出药物。
- (7) 脂质体的给药途径。包括静脉注射、肌内与皮下注射、口服给药、眼部给药、肺部给药、经皮给药及鼻腔给药。
- (8) 脂质体的质量评价。脂质体的

粒径大小、粒度分布、包封率和稳定性等可直接影响脂质体在体内的分布与代谢。要求控制的质量检查项目主要有：形态、粒径及其分布。脂质体的形态应为封闭的多层囊状物，其粒径大小可用显微镜法测定，小于 $1\ \mu\text{m}$ 时须用扫描电镜或透视电镜检查。

包封率和载药量。按下式计算包封率：
$$\text{包封率} = \left[\frac{\text{脂质体中的药量}}{\text{介质中的药量} + \text{脂质体中的药量}} \right] \times 100\%$$
载药量是指脂质体内含药物的重量百分率，如用包封的药物溶液体积的相对量表示，可称为体积包封率，单位为L/mol类脂。

渗漏率。脂质体不稳定的主要表现为渗漏，所以用渗漏率表示在贮存期间脂质体的包封率变化情况，由下式进行计算：
$$\text{渗漏率} = \left(\frac{\text{贮存后渗漏到介质中的药量}}{\text{贮存前包封的药量}} \right) \times 100\%$$

药物的体内分布。

2. 靶向乳剂

(1) 乳剂的靶向性特点。在于它对淋巴系统的亲和性。

(2) 药物的淋巴转运特点。药物经淋巴系统转运，可避免肝脏的首关效应，提高药物的生物利用度；如果淋巴系统存在细菌感染或癌细胞转移等病灶，淋巴系统的定向性给药具有重要的临床价值。

(3) 药物经淋巴转运的途径。包括经血液循环向淋巴转运、经消化道向淋巴转运及经组织向淋巴转运。

(4) 影响乳剂靶向性与释药特性的因素。

乳滴粒径和表面性质。对释药性的影响：乳剂中油滴愈小，比表面积愈大，释药愈快；对靶向性的影响：乳剂的粒径对靶向部位也有影响。静注的乳剂乳滴在 $0.1 \sim 0.5\ \mu\text{m}$ 时，被肝、脾、肺和骨髓的巨噬细胞系统的巨噬细胞所吞噬，静注 $2 \sim 12\ \mu\text{m}$ 粒径的乳剂可被毛细血管摄取，其中 $7 \sim 12\ \mu\text{m}$ 粒径的乳剂可被肺机械性截留滤取。

油相的影响。一般油的含量愈高释药愈慢，急性毒性愈低。油相的黏度愈低，物质从外相进入

内相的速率愈高，油膜也愈易破裂或形成漏隙。乳化剂的用量和种类。如用卵磷脂制备的微乳，主要被巨噬细胞系统吞噬而浓集于肝脾，改用Poloxamer 338作乳化剂，则可避免吞噬，而使炎症部位的微乳聚集量大大提高。乳剂的类型。O/W型、W/O型、W/O/W型、O/W/O型乳剂给药后，血药浓度均比水溶液的低。

3. 微球

(1) 微球的概念。微球是一种用适宜高分子材料为载体包裹或吸附药物而制成的球形或类球形微粒，一般制成混悬剂供注射或口服，粒径通常在1 ~ 250 μm 之间。

(2) 微球的分类。根据临床用途的不同，分为非靶向微球和靶向微球两类。靶向微球可根据靶向原理的不同分为普通注射用微球、栓塞性微球及磁性微球。

(3) 微球的特点。

靶向性。一般微球主要为被动靶向，小于3 μm 时一般被肝、脾中的巨噬细胞摄取，大于7 ~ 12 μm 的微球通常被肺的最小毛细管床以机械滤过方式截留，被巨噬细胞摄取进入肺组织或肺气泡。

缓释性。微球中的药物释放机制与微囊基本相同，即扩散、材料的溶解和材料的降解三种。

(4) 微球的制备。

明胶微球和白蛋白微球的制备。可通过乳化-固化法或喷雾干燥法制备。

聚酯类微球的制备。可用液中干燥法制备。

4. 纳米粒

(1) 纳米粒的概念。纳米粒包括纳米囊和纳米球，纳米囊属药库膜壳型，纳米球属基质骨架型。它们均是高分子物质组成的固态胶体粒子，粒径多在10 ~ 1000nm范围内，可分散在水中形成近似胶体溶液。

(2) 纳米粒的特点。将药物制成纳米粒后，通常具有缓释、靶向、保护药物、提高疗效和降低毒副作用的特点。

(3) 纳米粒的制备方法。常见有聚合法、天然高分子法、液中干燥法等。

(4) 纳米粒的体内分布与消除。纳米粒可经

静脉注射，一般被单核-巨噬细胞系统摄取，主要分布于肝（60%~90%）、脾（2%~10%）、肺（3%~10%），少量进入骨髓。纳米粒亦可由细胞内或细胞间穿过内皮壁到达靶部位。

考点3：前体靶向药物 前体药物是由活性母体药物衍生而成的药理惰性物质，能在体内经化学反应或酶反应，使活性的母体药物再生而发挥治疗作用。

1. 使前体药物在特定的靶部位再生为母体药物的基本条件

- （1）使前体药物转化的酶（或反应物）应仅在靶部位存在或仅在靶部位表现出活性；
- （2）前体药物能同药物受体充分接近；
- （3）有足够量的酶以生成足够量的活性药物；
- （4）产生的活性药物应能在靶部位滞留，而不漏入循环系统产生毒副作用。有些前体药物或者由于不够稳定，或者由于在体内转运受到阻碍，可再制备其衍生物，称为双重前体药物。

2. 分类

- （1）抗癌药物前体药物。癌细胞组织的特点是pH低，碱性磷酸酯酶和酰胺酶浓度高。某些抗癌药物制成碱性磷酸酯或酰胺类前体药物可在癌细胞组织再生活性母体药物，发挥出靶向作用；一些肿瘤能产生大量纤维蛋白酶原活化剂，使纤维蛋白溶原活化成为活性的纤维蛋白酶，故将抗癌药物与合成肽连结成为纤维蛋白酶的底物，可在肿瘤部位使活性母体药物再生。
- （2）脑部靶向前体药物。脑部靶向释药对于治疗脑部疾患有较大意义。许多药物由于脂溶性小而难以透过血脑屏障，一些药物虽然有足够亲脂性，能够进入脑部，但也容易进入其他组织器官而产生毒副作用。目前比较成功的脑靶向前体药物是氧化一还原脑内释药系统，它已成功地用于多巴胺、雌二醇、青霉素等药物的脑内特异释药。
- （3）其他前体药物。如无环鸟苷与月桂酸酰氯、棕榈酸酰氯分别制成亲脂性的

前体药物，再制成脂质体，体外抗疱疹病毒实验表明：前体药物进入细胞的量增加，从而使抗病毒的能力增强。又如环孢苷接上二条长疏水链成为环孢苷二棕榈酸酯前体药物，再制成脂质体，前体药物可缓慢水解得到环孢苷，避免了环孢苷被迅速脱氨破坏，延长了作用时间。100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问 www.100test.com