

具有脑靶向功能的 ^{125}I -AIBZM 纳米脂质体

李光慧, 沈海星, 钱 隼, 司 展, 朱建华

(复旦大学药学院放射药教研室, 教育部和全军智能化递药重点实验室, 上海 201203)

摘要 将苯甲酰胺类衍生物 ^{125}I -(S)-5-碘-N-(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基-4-氨基-2-甲氧基苯酰胺(^{125}I -AIBZM)包载于具有脑靶向功能的纳米脂质体载药系统中, 以提高 ^{125}I -AIBZM 的入脑量. 采用硫酸铵梯度主动载药法制备了 ^{125}I -AIBZM-脂质体(^{125}I -AIBZM-L)和 ^{125}I -AIBZM-Lf-脂质体(^{125}I -AIBZM-Lf-L), 脂质体形状规则, 分布均匀, 粒径在 100 nm 左右, 两种脂质体的 ^{125}I -AIBZM 包封率分别为 39% 和 35%. 包载荧光素 DIR 的 DIR-脂质体(DIR-L)和 DIR-Lf-脂质体(DIR-Lf-L)的小鼠荧光活体成像研究显示, DIR-Lf-L 具有明显的脑靶向性, 证实了乳铁蛋白(Lf)介导脑靶向的功能. 药动力学实验表明, ^{125}I -AIBZM-L 与 ^{125}I -AIBZM-Lf-L 在大鼠体内的血循环时间比 ^{125}I -AIBZM 明显延长, 各时相 ^{125}I -AIBZM-Lf-L 的入脑量显著高于 ^{125}I -AIBZM-L ($P < 0.01$), 而 ^{125}I -AIBZM-L 的入脑量又显著高于 ^{125}I -AIBZM ($P < 0.01$).

关键词 ^{125}I ; 多巴胺 D2 受体; 乳铁蛋白; 脂质体; 荧光活体成像

中图分类号 O628.5

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2011)06-1295-06

随着社会人口老龄化的加剧, 帕金森病和阿尔茨海默病等中枢神经系统疾病日益引起人们的重视, 研究发现这些脑部疾病与脑内神经递质多巴胺异常有关^[1]. 放射性脑受体显像技术可在人体正常生理或病理状态下, 从体外获取脑受体变化的某些相关信息, 这对某些中枢神经系统疾病的研究、诊断及治疗具有重要价值, 而有效的脑受体显像剂的研制可推动放射性脑受体显像技术的发展^[2,3].

放射性碘标记的苯甲酰胺类衍生物 ^{125}I -(S)-N-(1-乙基-2-吡咯烷基)甲基-5-碘-4-氨基-2-甲氧基苯酰胺(^{125}I -AIBZM)与脑内多巴胺 D2 受体有很高的亲和力, 但标记物脂溶性小($\lg P = 0.5$), 不易透过血脑屏障^[4-6], 故难以发展成为有效的脑受体显像剂.

脂质体是一种类生物膜结构, 它是由磷脂分散在水相中形成的双分子层结构. 脂质体表面被亲水基团如 PEG 等修饰后, 可增加其在血液循环中的溶解性及稳定性, 因而将其作为药物载体应用可以增加药物的溶解性, 提高药物的生物利用度. 脂质体表面可以进行适当修饰, 使其作用于特定的靶器官. 由于脂质体具有在人体内无毒、无免疫原性、可降解及缓释等优点而被广泛用作抗肿瘤药、抗结核药、抗感染药、激素、多肽、酶及解毒剂等药物的载体^[7-9].

为增加放射性碘标记物的入脑量, 我们将 ^{125}I -AIBZM 包载于脂质体纳米载药系统中, 并在纳米脂质体上偶联了具有脑靶向功能的乳铁蛋白(Lf).

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

Na^{125}I (成都中核高通同位素股份有限公司); 4-氨基-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(苏州诚和医疗化学有限公司); 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride [1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDCI)] 和 1-Hydroxybenzotriazolehydrate [1-羟基-苯并-三氮唑(HOBT)] (上海共价化学科技有限公司); 1-乙基-2-氨基-吡咯烷(江苏省如皋市恒祥化工有限责任公司); 磷脂氢化大豆磷脂(HSPC, 德国 Lipoid 公司); 胆固醇(Chol, 上海源聚生物科技有限公司); 二硬脂酰甘油磷脂乙醇胺-聚乙二醇-马来酰亚胺(DSPE-PEG-Mal)和聚乙二醇-2000-二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(DSPE-PEG2000) (美国 Laysan

收稿日期: 2010-10-28.

基金项目: 国家“九七三”计划项目(批准号: 2007CB935800)资助.

联系人简介: 朱建华, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事放射性药物研究. E-mail: jhzhu@shmu.edu.cn

Bio 公司); 荧光素 DIR(美国 Invitrogen 公司); Bovine-乳铁蛋白(Lf, 日本 Wako 公司); *N*-琥珀酰亚胺-3-乙酰硫代丙酸酯(*N*-succinimidyls-acetyl thiopropionate, SATP, 上海玉博生物科技有限公司); 葡聚糖凝胶 Sephadex G-50(上海化学试剂厂); 超滤管 10K(上海索莱宝生物科技有限公司) .

电子天平(德国 Sartorius 公司); SN-682 放射免疫 γ 计数器(中科院上海原子核所日环仪器厂); FT-3106 核素活度计(上海电子仪器厂); 380 型粒度分析仪(美国 NICOMP 公司); Emulsi Flex-LSC5 高压乳匀机(加拿大 Avestine 公司); 微型挤出器(Mini-extruder, 美国 Avanti 公司); JEM-2010 高分辨率通用透射电子显微镜(日本 JEOL 公司); 高效液相色谱仪(日本 Shimadzu 公司); In-Vivo Multispectral Imaging System(美国 Kodak 公司) .

1.2 ^{125}I -(*S*)-*N*-(1-乙基-2-吡咯烷基) 甲基-4-氨基-2-甲氧基苯酰胺(^{125}I -AIBZM) 的制备

^{125}I -AIBZM 参照文献 [10] 方法制备.

1.3 空白脂质体的制备与表征

1.3.1 空白脂质体的制备 空白脂质体的制备采用成膜水化法 [11~13], 按磷脂和胆固醇摩尔比为 2:1 分别将 130 mmol 的 HSPC, 65 mmol 的 Chol, 9.75 mmol 的 DSPE-PEG 和 9.75 mmol 的 Mal-PEG-DSPE 置于茄形瓶中, 用 20 mL 的三氯甲烷溶解, 减压旋转蒸发除去有机溶剂, 得均匀脂质膜, 真空干燥过夜. 将脂质膜加入 10 mL 硫酸铵溶液(0.32 mol/L) 中, 于水浴恒温振荡器中振摇 2 h, 得脂质体混悬液. 在 60 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中, 使用高压均质机依次将脂质体挤压过 400, 200, 100, 80 和 50 nm 核孔膜, 得空白脂质体.

1.3.2 Lf-空白脂质体(Lf-L) 的制备 SATP 溶液的配制: 精密称取 3.5 mg SATP 溶于 250 μL DMSO 中, 浓度为 14 mg/mL. 脱保护剂溶液的配制: 称取 1.74 g 盐酸羟氨和 0.292 g EDTA, 溶于 40 mL 去离子水中, 用 1 mol/L NaOH 溶液调节 pH 至 7.5, 用去离子水定容至 50 mL. 将 5 mg Lf 和 11 μL SATP 溶液加到 2.5 mL PBS 缓冲溶液(pH = 7.4) 中搅拌反应 0.5 h, 反应结束后以 10 K 超滤管在转速为 4000 r/min 条件下超滤 4 次, 再将其缓慢滴加到 5 mL 剧烈搅拌的脂质体中(含有 0.5 mL 脱保护剂), 于室温下搅拌反应 2 h 得 Lf-空白脂质体.

1.3.3 空白脂质体粒径的测定 取 150 μL 空白脂质体稀释于 450 μL 硫酸铵溶液中, 然后转移至粒径管中, 于粒径仪上测量粒径. 采用同样方法测量 Lf-空白脂质体的粒径.

1.3.4 空白脂质体的透射电镜观察 将空白脂质体和 Lf-空白脂质体分别用硫酸铵溶液稀释 10 倍, 用高分辨率通用透射电子显微镜观察两种脂质体的大小、形状及分散性等性质.

1.4 冷试验(非放射性模拟实验)-载 ABZM 脂质体的制备和表征

1.4.1 载 ABZM 脂质体的制备 载 ABZM 脂质体通过硫酸铵梯度主动载药法制备. 硫酸铵梯度主动载药法一般适用于弱碱性的药物, 其载药原理是依赖脂质体内外水相的 NH_4^+ 浓度差 [14,15]. 精密称取 0.9 mg ABZM 溶于 80 μL 生理盐水与 100 μL PBS 混合液中, 配制成浓度为 5 mg/mL 的 ABZM 溶液. 将 0.9 mL 脂质体溶液与 100 μL ABZM 溶液混合, 置于 60 $^{\circ}\text{C}$ 摇床中振摇. 分别于载药 4 h 与 24 h 后, 取出 200 μL 载药混合液过 Sephadex G50 凝胶柱, 除去未被脂质体包载的游离 ABZM, 收集脂质体溶液 350 μL [16].

1.4.2 载 ABZM 脂质体 4, 20 h 包封率测定 包封率的测定采用标准曲线法 [17]. 精密称取 ABZM 适量, 以乙腈配制成 2 mg/mL 的储备液. 分别吸取上述储备液 1000, 250, 100, 25 和 10 μL 置于 10 mL 容量瓶中, 以乙腈定容, 配成浓度分别为 200, 50, 20, 5 和 2 $\mu\text{g/mL}$ 的标准溶液, 进行 HPLC 分析, 以 ABZM 浓度($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 对峰面积进行线性回归. 取 200 μL 载 ABZM 脂质体溶液加入 200 μL 乙腈中破膜; 取 10 μL 此混合液进行 HPLC 分析, 色谱条件为: PRP-C18 分析柱(4.6 mm $\times$ 250 mm); 流动相为乙腈/磷酸三乙胺(0.2%) (体积比 60:40); 流速 1 mL/min; 进样体积 10 μL .

1.5 ^{125}I -AIBZM-脂质体的制备与表征

1.5.1 ^{125}I -AIBZM-脂质体(^{125}I -AIBZM-L) 的制备 参照文献 [16] 方法, 将 ^{125}I -AIBZM 置于 5 mL 小烧瓶中蒸干, 加入 1.5 mL 脂质体溶液, 于 60 $^{\circ}\text{C}$ 油浴中搅拌过夜, 次日转移至测量管, 测量放射性活度; 再过 Sephadex G50 凝胶柱分离纯化, 分管收集淋洗液, 分别测量放射性活度. ^{125}I -AIBZM-Lf-脂质体

(¹²⁵I-AIBZM-Lf-L) 的制备及分离纯化方法同 1.4.1 节.

1.5.2 乳铁蛋白与脂质体偶联百分率的测定 用 ¹²⁵I 标记的乳铁蛋白(¹²⁵I-Lf) 测定乳铁蛋白与脂质体的偶联百分率,¹²⁵I-Lf 的标记采用 Iodogen 法^[18]. ¹²⁵I-Lf-脂质体的制备同 1.3.2 节, 采用凝胶电泳鉴定, 以 Lf-脂质体作为对照. 将电泳完毕后的凝胶作放射自显影, 曝光 10 min^[19].

1.6 荧光脂质体的制备

参照文献^[20]方法, 采用成膜水化被动载药方法将荧光素 DIR(0.15 mg) 与膜材料(16 mg HSPC, 3.86 mg Chol, 5.36 mg DSPE-PEG 和 0.9 mg Mal-PEG-DSPE) 制备成 DIR-L, 取 1 mL DIR-L 连接靶头乳铁蛋白制备得到 DIR-Lf-L.

1.7 小鼠活体荧光显像

取 6 只 ICR 小鼠 雌性, (25 ± 5) g 随机分成实验组与对照组两组, 以 100 μL 0.9% 水合氯醛麻醉, 然后用剪刀将小鼠颈部以上毛发剃除, 实验组尾静脉注射 200 μL DIR-Lf-L, 对照组注射 100 μL DIR-L, 并分别于 2, 4, 8, 12 和 24 h 进行活体荧光显像.

1.8 药动力学实验

1.8.1 ¹²⁵I-AIBZM-L 和 ¹²⁵I-AIBZM 的大鼠药动力学实验 将 6 只 SD 大鼠 雌性, (200 ± 20) g 随机分成两组, 第一组尾静脉分别注射 100 μL ¹²⁵I-AIBZM, 放射性剂量为 (8.12 ± 0.29) × 10⁵ Bq; 第二组尾静脉分别注射 0.5 mL ¹²⁵I-AIBZM-L, 放射性剂量为 (3.09 ± 0.05) × 10⁵ Bq; 分别于 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h 和 24 h 眼眶取血, 称重, 用 γ-计数器测量放射性计数率(cpm). 以 % ID/g 表示每克血中的放射性占注射剂量的百分数.

1.8.2 ¹²⁵I-AIBZM-Lf-L, ¹²⁵I-AIBZM-L 和 ¹²⁵I-AIBZM 的小鼠药动力学实验 将 81 只 ICR 小鼠 雌性, (25 ± 5) g 随机分成 27 组, 每组 3 只. 前 9 组尾静脉注射 200 μL ¹²⁵I-AIBZM 放射性剂量 (3.37 ± 0.40) × 10⁵ Bq; 第二个 9 组尾静脉注射 300 μL ¹²⁵I-AIBZM-L 放射性剂量 (3.30 ± 0.54) × 10⁵ Bq; 第三个 9 组尾静脉注射 350 μL ¹²⁵I-AIBZM-Lf-L 放射性剂量 (3.58 ± 0.45) × 10⁵ Bq. 分别于 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h 和 24 h 摘眼球取血, 称重, 用 γ 计数器测量放射性计数率(cpm). 以 % ID/g 表示每克血中的放射性占注射剂量的百分数.

1.9 ¹²⁵I-AIBZM-Lf-L, ¹²⁵I-AIBZM-L 和 ¹²⁵I-AIBZM 的小鼠脑内分布实验

取 36 只 ICR 小鼠 雌性, (25 ± 5) g 随机分成 12 组, 每组 3 只, 前 4 组尾静脉注射 300 μL ¹²⁵I-AIBZM-Lf-L 放射性剂量 (3.16 ± 0.37) × 10⁵ Bq; 第二个 4 组尾静脉注射 250 μL ¹²⁵I-AIBZM-L 放射性剂量 (3.24 ± 0.37) × 10⁵ Bq; 第三个 4 组尾静脉注射 100 μL ¹²⁵I-AIBZM 放射性剂量 (4.77 ± 0.81) × 10⁵ Bq. 分别于 15, 30 min 及 1, 4 h 用乙醚麻醉, 左心尖插管, 剪断右侧静脉窦, 用冷生理盐水快速灌流至肝脏颜色变浅, 取出脑组织, 称重并测量放射性计数率(cpm). 以 % ID/g 表示每克脑组织的放射性占注射剂量的百分数.

2 结果与讨论

2.1 放化纯度的测定

¹²⁵I-AIBZM 放化纯度的测定及分离纯化采用 HPLC 法. 结果表明, ¹²⁵I-AIBZM 的放化纯度为 99%, 经 HPLC 分离后得到无载体的 ¹²⁵I-AIBZM.

2.2 空白脂质体的制备与表征

2.2.1 空白脂质体的粒径测量 粒径测量结果表明, 成膜水化法可以制备得到粒径均匀、大小适中的空白脂质体(粒径约 100 nm); 空白脂质体接上靶头乳铁蛋白后, 形状、粒径、分散度均未发生明显改变.

2.2.2 空白脂质体的透射电镜观察 透射电镜测试表明空白脂质体形状规则、边界圆整、分散度好 [图 1(A)]; Lf-L 与空白脂质体形状相似 [图 1(B)].

2.3 ABZM 脂质体包封率的测定

以 ABZM 浓度对峰面积进行线性回归得回归方程 $y = 1417x + 12338$ ($R^2 = 0.996$), 将 4 和 24 h 载

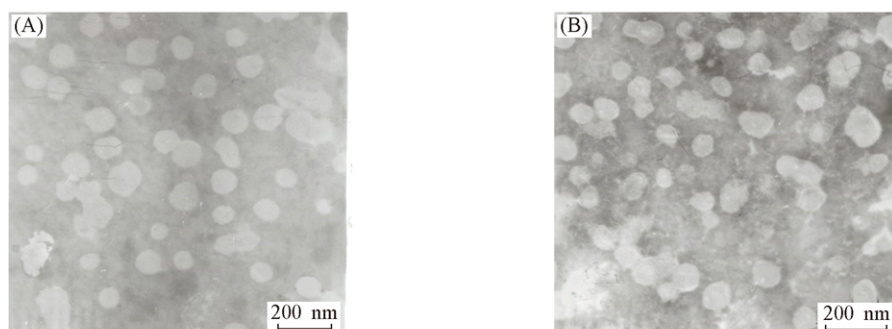


Fig. 1 TEM images of liposome(A) and lactoferrin-modified liposome(B)

药脂质体破膜后的 HPLC 检测峰面积分别代入回归方程, 计算其浓度值分别为 26.56 和 29.17 $\mu\text{g/mL}$. 根据浓度计算得到 4 和 24 h 时 ABZM 脂质体包封率分别为 19% 和 20%, 二者无显著差异, 说明 4 h 后延长载药时间并不能提高包封率.

2.4 ^{125}I -AIBZM-脂质体的表征

2.4.1 ^{125}I -AIBZM-L 与 ^{125}I -AIBZM-Lf-L 包封率的测定

样品出现 2 个放射性峰, 其中第一个放射性峰为包封在载药系统中的标记物, 第二个峰为未被载药系统包封的标记物, 经计算 ^{125}I -AIBZM-L 和 ^{125}I -AIBZM-Lf-L 的包封率分别为 39% 和 35%.

2.4.2 乳铁蛋白脂质体偶联百分率的测定 乳铁蛋白的标记率为 86%. 对电泳后的凝胶作放射自显影并定量处理, 结果见图 2. 根据分析结果计算得乳铁蛋白连接到脂质体上的百分率约为 80%.

经 Sephadex G50 凝胶柱分离后, ^{125}I -AIBZM-L

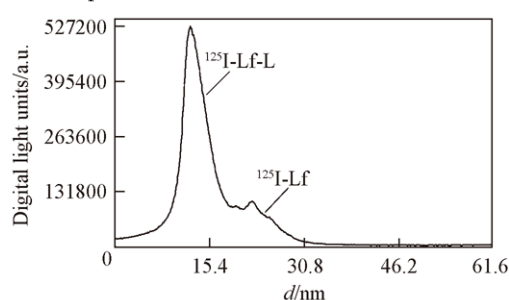


Fig. 2 Analysis of autoradiograph of gel electrophoresis lactoferrin-modified liposome products

2.5 小鼠活体荧光显像

DIR-L 与 DIR-Lf-L 小鼠的活体荧光成像结果如图 3 所示, 各图中左侧的为注射 DIR-L 的对照组, 右侧的为注射 DIR-Lf-L 的实验组. 结果表明, 注射 DIR-Lf-L 的实验组小鼠脑部有较强的荧光信号, 而注射 DIR-L 的对照组小鼠的脑部未见荧光信号出现, 表明乳铁蛋白脂质体具有明显的脑靶向性.

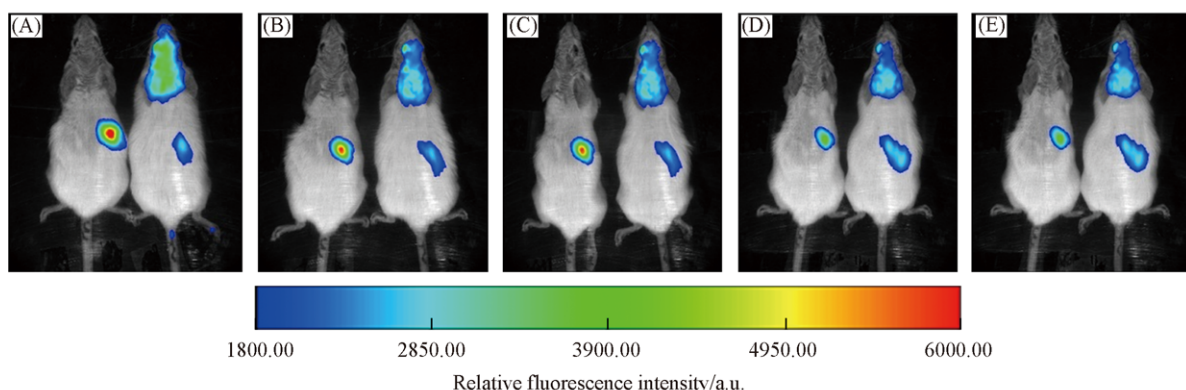


Fig. 3 Fluorescent images of DIR-Lf-L and DIR-L in mice

Time/h: (A) 2; (B) 4; (C) 8; (D) 12; (E) 24.

2.6 药动力学实验分析

2.6.1 ^{125}I -AIBZM-L 和 ^{125}I -AIBZM 的大鼠药动力学 实验结果表明, ^{125}I -AIBZM-L 的药时曲线下面积 (AUC) 和平均驻留时间 (MRT) 比 ^{125}I -AIBZM 的大, 而 ^{125}I -AIBZM-L 的清除率 (CL) 则比 ^{125}I -AIBZM 的小. 结果表明, 放射性标记化合物 ^{125}I -AIBZM 包载到脂质体后, 清除率减少, 血循环时间明显延长. 实验证实, 利用 PEG 修饰的脂质体的长循环作用以及 ^{125}I -AIBZM-L 脂质体的缓释作用可明显延长血循环时间.

2.6.2 ¹²⁵I-AIBZM-Lf-L, ¹²⁵I-AIBZM-L 和 ¹²⁵I-AIBZM 的小鼠药动力学 实验结果表明, ¹²⁵I-AIBZM-Lf-L 与 ¹²⁵I-AIBZM-L 的各项药动力学参数相近, 表明脂质体连接靶头乳铁蛋白后, 在小鼠体内的生物学行为无明显改变, 其原因在于 ¹²⁵I-AIBZM-Lf-L 的体内生物学行为主要取决于脂质体及其表面修饰的 PEG 等因素。

2.7 ¹²⁵I-AIBZM-Lf-L, ¹²⁵I-AIBZM-L 和 ¹²⁵I-AIBZM 的小鼠脑内分布

¹²⁵I-AIBZM, ¹²⁵I-AIBZM-L 和 ¹²⁵I-AIBZM-Lf-L 在 15, 30 min 及 1 和 4 h 的入脑量分别为 0.2, 0.77 和 1.23; 0.09, 0.65 和 1.61; 0.04, 0.50 和 1.10 以及 0.02, 0.21 和 0.44(图 4)。各时相中 ¹²⁵I-AIBZM-L 的入脑量是 ¹²⁵I-AIBZM 的 3.9 ~ 12.5 倍; 而 ¹²⁵I-AIBZM-Lf-L 的入脑量则是 ¹²⁵I-AIBZM 的 6.2 ~ 27.5 倍。大鼠实验结果表明, ¹²⁵I-AIBZM 包载到脂质体中后能显著提高入脑量, 而小鼠的实验结果不仅与大鼠相符, 且证实了载药纳米脂质体连接靶头乳铁蛋白后可进一步显著提高药物的入脑量^[2]。

本研究结果证实纳米脂质体载药系统可以显著延长 ¹²⁵I-AIBZM 的血循环时间, 而且具有脑靶向功能的乳铁蛋白纳米脂质体载药系统可有效地将 ¹²⁵I-AIBZM 载带入脑。将偶联了具有脑靶向功能的乳铁蛋白纳米脂质体载药系统作为一级靶向, 将 ¹²⁵I-AIBZM 载带入脑; 入脑后的 ¹²⁵I-AIBZM 再靶向至多巴胺 D2 受体丰富的纹状体等组织, 即有望实现 ¹²⁵I-AIBZM 纳米脂质体的双级靶向。本研究同样可为其它脑受体诊断药物的研究提供借鉴。

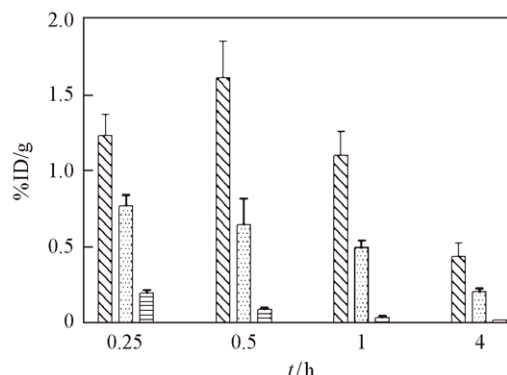


Fig. 4 Biodistribution of ¹²⁵I-AIBZM-Lf-L(▨), ¹²⁵I-AIBZM-L(□) and ¹²⁵I-AIBZM(■) in mice brain

参 考 文 献

- [1] Kaasinen V., Aalto S., Någren K., Hietala J., Sonninen P., Rinne J. O. J. Neural. Transm. [J], 2003, 110: 591—601
- [2] CHEN Jian(陈健), ZHANG Zheng-Wei(张政伟), GUAN Yi-Hui(管一晖), ZHU Jian-Hua(朱建华). Nuclear Science and Techniques(核技术) [J], 2006, 29(5): 354—357
- [3] WANG Rong-Fu(王荣福). Foreign Medical Science—Section of Radiation Medicine and Nuclear Medicine(国外医学·放射医学核医学分册) [J], 2000, 24(2): 59—62
- [4] SHEN Ming-Hua(沈鸣华), GONG Jia-Ling(龚佳玲), WANG Qiang(王蔷), ZHU Tong(朱桐), LIU Bo-Li(刘伯里), MENG Zhao-Xing(孟昭兴), TANG Zhi-Gang(唐志刚). Nuclear Science and Techniques(核技术) [J], 1995, 18(11): 651—654
- [5] SHENG Xu-Jing(盛许晶), MENG La-Ping(孟腊平), ZHU Jian-Hua(朱建华). Nuclear Science and Techniques(核技术) [J], 2006, 29(5): 358—361
- [6] SHEN Ming-Hua(沈鸣华), GONG Jia-Ling(龚佳玲), LI Yan-Ru(李燕茹). Acta Academiae Medicinae Shanghai(上海医科大学学报) [J], 1996, 23(Suppl.): 14—16
- [7] Gregoriadis G., Swain C. P., Wills E. J., TaviLL A. S. The Lancet [J], 1974, 303(7892): 1313—1316
- [8] WANG Die(王颀), XUAN Hai-Xing(宣海星), LIN Qi-Shui(林其谁). Chinese Journal of Pharmaceutical Biotechnology(药物生物技术) [J], 1999, 6(3): 181—186
- [9] FENG Ling-Lin(俸灵林), ZHANG Lei(张磊), YAN Zhi-Qiang(闫志强), GU Bing(顾炳), WANG Chen-Yu(王晨瑜), LU Wei-Yue(陆伟跃). Acta Biophysica Sinica(生物物理学报) [J], 2010, 26(8): 735—749
- [10] Li H. F., Franz J. G., Stefan D., Jörg T. P., Shen M. H., Zhu T., Liu B. L., Tang Z. G., Klaus T., Klaus H. Nuclear Medicine and Biology [J], 2001, 28(4): 383—389
- [11] Teng X., Keys H., Yuan J. Y., Degterev A., Cuny G. D. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters [J], 2008, 18(11): 3219—3223
- [12] LI Xue-Ming(李学明), DING Li-Yan(丁丽燕), GU Li(顾立), ZHOU Wei-Na(周维娜), PING Qi-Neng(平其能). Journal of China Pharmaceutical University(中国药科大学学报) [J], 2008, 39(2): 111—115
- [13] An S. Y., Bui M. P. N., Nam Y. J., Han K. N., Li C. A., Choo J., Lee E. K., Katoh S., Kumada Y., Seong G. H. Journal of Colloid and Interface Science [J], 2009, 331(1): 98—103
- [14] Ceh B., Lasic D. D. J. Phys. Chem. B [J], 1998, 102(6): 3036—3042

- [5] Drummond D. C. , Zignani M. , Leroux J. C. . Progress in Lipid Research [J] , 2000, 39(5) : 409—460
- [6] Abraham S. A. , Waterhouse D. N. , Mayer L. D. , CuLLis P. R. , Madden T. D. , BaLLy M. B. . Methods in Enzymology [J] , 2005, 391: 71—97
- [7] Li H. , Liu M. , Jia Y. F. , Xie C. Y. , Lu W. Y. . Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences [J] , 2000, 9(2) : 96—99
- [8] QIAN Jun(钱隽) , TANG Xiao-Feng(唐晓峰) , ZHU Jian-Hua(朱建华) . Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报) [J] , 2006, 27(7) : 1247—1249
- [9] ZHANG Hong-Lin(张红琳) , YANG Li-Guo(杨利国) , ZHOU Mei-Xian(周梅仙) . Chinese Journal of Nuclear Medicine(中华核医学杂志) [J] , 2007, 4: 241—242
- [10] SUN Yue(孙悦) , LU Min(卢敏) , YIN Xue-Feng(殷学锋) . Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报) [J] , 2006, 27(4) : 632—634
- [11] Huang R. Q. , Ke W. L. , Liu Y. , Jiang C. , Pei Y. Y. . Biomaterials [J] , 2008, 29(2) : 238—246

¹²⁵I-AIBZM Nanoliposomes Targeting Brain as Imaging Agents

LI Guang-Hui, SHEN Hai-Xing, QIAN Jun, SI Zhan, ZHU Jian-Hua*

(Department of Radiopharmacy, School of Pharmacy, Fudan University, Key Laboratory of Smart Drug Delivery, Ministry of Education & PLA, Shanghai 201203, China)

Abstract The aim of this study is to develop a blood brain barrier permeable nano-liposome drug delivery system that significantly up-regulates the brain uptake of (S) -5-¹²⁵I-N-(1-ethyl-2-pyrrolidinyl) methyl-4-amine-2-methoxy-benzamide(¹²⁵I-AIBZM) as an imaging agent. Both ¹²⁵I-AIBZM-nanoliposome(¹²⁵I-AIBZM-L) and ¹²⁵I-AIBZM-lactoferrin-nanoliposome(¹²⁵I-AIBZM-Lf-L) were prepared by the ammonium sulfate gradient method with a small particle size(ca. 100 nm) and a narrow size distribution pattern. The encapsulation efficiencies of ¹²⁵I-AIBZM-L and ¹²⁵I-AIBZM-Lf-L were measured as 39% and 35% , respectively. *In vivo* fluorescence imaging results showed that DIR-Lf-L was successfully delivered drug into the brain. The pharmacokinetic experiments in rats indicated that the blood circulation times of ¹²⁵I-AIBZM-L and ¹²⁵I-AIBZM-Lf-L were substantially longer than that of small molecular ¹²⁵I-AIBZM. Amount of intracerebral ¹²⁵I-AIBZM delivered by ¹²⁵I-AIBZM-L was significantly lower than that of ¹²⁵I-AIBZM-Lf-L(*P* < 0. 01) but remarkably higher than that of ¹²⁵I-AIBZM(*P* < 0. 01) . In conclusion, ¹²⁵I-AIBZM-Lf-L nano-liposome drug delivery system can increase the brain uptake of imaging agent ¹²⁵I-AIBZM.

Keywords ¹²⁵I; Dopamine D2 receptor; Lactoferrin; Liposome; *In vivo* fluorescence imaging

(Ed. : H, J, K)