



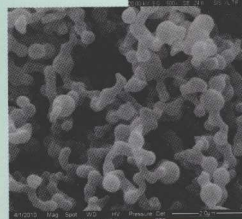
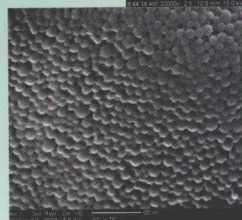
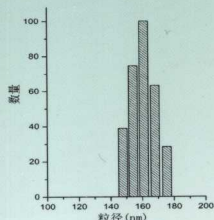
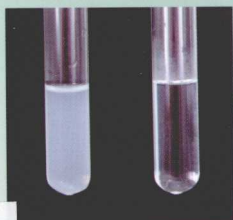
新世纪学术创新团队著作丛书

水溶性生物活性 粉体制备原理与应用

丛书主编 祖元刚

本书主编 祖元刚

著 者 赵修华 姜守刚 张 琳 赵冬梅
王洪政 祖述冲 李汶罡 李 永



科学出版社



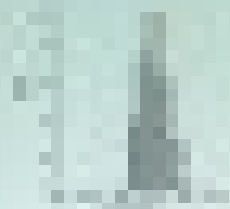
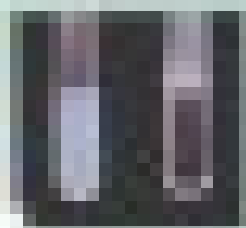
中国轻工业出版社 中国轻工业出版社

水溶性生物活性 粉体制备原理与应用

主编：王志刚

副主编：王志刚

编委：王志刚 王志刚 王志刚 王志刚 王志刚
王志刚 王志刚 王志刚 王志刚 王志刚



中国轻工业出版社

013025753

Q1
16

新世纪学术创新团队著作丛书

水溶性生物活性粉体制备原理与应用

丛书主编：祖元刚

本书主编：祖元刚

著 者：赵修华 姜守刚 张 琳 赵冬梅
王洪政 祖述冲 李汶罡 李 永

国家科技支撑计划项目（项目编号：2012BAD21B05）

国家林业局林业公益项目（项目编号：201204601）

国家林业局“948”引进项目（项目编号：2010-4-20）

国家林业局林业公益项目（项目编号：2010040072）

科技部农业科技成果转化资金重点项目（项目编号：2011GB23600016）

国家科技支撑计划项目（项目编号：2006BAD18B04）

国家林业局“948”引进项目（项目编号：2004-4-44）

国家林业局重点项目（项目编号：2007-12）

科学出版社



北航

C1633733

Q1
16

内 容 简 介

本书介绍了水溶性生物活性粉体制备原理、制备装置及应用实例。全书共分为 7 篇 15 章, 主要内容包括: 水溶性的相关定义与原理; 自主知识产权水溶性生物活性粉体制备装置, 包括超临界快速膨胀 (RESS) 装置、超临界反溶剂 (SAS) 制备装置、负压反溶剂粉体装置, 这些装置的结构、实施方案及特点; 喜树碱、羟基喜树碱、辅酶 Q₁₀、甘草酸等小分子单体的生物活性、临床应用存在的问题及制备其水溶性粉体的实验方案与理化表征结果; 制备水溶性小分子混合物活性粉体, 即纳米三七总皂苷的实验方法和表征结果; 应用超临界反溶剂法制备水溶性生物大分子活性粉体纳米级胰岛素, 在体外经皮释放检测及结果分析; 水溶性生物分子与载体复合粉体包括喜树碱-叶酸偶联葡聚糖复合粉体、吡柔比星-叶酸偶联葡聚糖复合粉体、羟基喜树碱-叶酸偶联壳聚糖复合粉体的纳米制备技术及表征结果; 水溶性生物活性粉体的水溶性特征。本书内容为生物活性粉体水溶性提高方面的研究提供了理论和技术上的指导。

本书可作为植物化学、材料科学、纳米科学以及药学领域研究人员、医师和教师的参考书和高等院校教材。

图书在版编目(CIP)数据

水溶性生物活性粉体制备原理与应用 / 祖元刚主编. —北京: 科学出版社, 2013. 3
(新世纪学术创新团队著作丛书)

ISBN 978-7-03-033557-9

I. ①水… II. ①祖… III. ①水溶性: 生物活性—物质—制备—研究 IV. ①Q1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 023718 号

责任编辑: 张会格 孙 青 / 责任校对: 陈玉凤

责任印制: 钱玉芬 / 封面设计: 王 浩

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>

骏立印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2013 年 3 月第 一 版 开本: B5 (720×1000)

2013 年 3 月第一次印刷 印张: 12 3/4

字数: 237 000

定价: 68.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

丛书序言

自从宇宙大爆炸以来，自然天体即在介观的水平上，以夸克等粒子的随机碰撞为基本的能量运动形式，由介观向纳观、微观、中观、宏观、宇观方向，以运动的异质性为自然演化的源泉，以无限性的宇量规模演化成太阳系、地球、生命系统直至形成具有高度发达大脑的人类。

然而，人类直观认知自然界的视野仅限于宏观水平，对于从介观到宇观无限性宇量规模的认知，人类也只能借助于各类观测工具由局部、定性、可数计量开始逐渐加深对自然界复杂性的认知，其间经历了数万年的发展历程，因而也推动着科学技术由定性研究到定量研究向智能研究，由单一学科到学科交叉向学科融合的方向发展，也规范着科学研究的行为由个体化向群体化方向发展。进入 20 世纪 90 年代，人类开始迅捷共享全球科技资源，科学研究的群体化整合进一步增强了科学家在整体观上全面认知自然界本质的凝聚力，因而酝酿着人类在 21 世纪通过学术团队创新来实现对自然界整体本质认知的重大突破。

我于 1972 年开始接触生命科学研究，1978 年开始从事生命科学研究，在大约 30 年的学术生涯中，逐渐认识到单一学科和个体化研究的局限性，为此，我于 1990 年开始，下决心以重点实验室的形式组建学术团队，发挥集体智慧的优势，试图将宏观研究与微观研究结合起来，全面揭示生命系统与环境系统相互作用的内在机理。经过十几年的努力，积累了一些原始创新性的研究成果，现以《新世纪学术创新团队著作丛书》的形式陆续刊出，以有利于自由探索式学术交流和集成发展。

祖元刚

2004 年 1 月于哈尔滨

序 言

随着科学的进步和人们生活水平的提高，人们希望更加便捷地使用高效、低毒的药物和保健食品。

众所周知，药物和保健食品是治疗疾病、调节亚健康的重要物质基础，而它们中的很大部分是在生物体通过新陈代谢活动合成、积累的物质基础上改造得到的。虽然可作为一种可再生的生物资源，但由于制备药物和保健食品的原料大多数是不溶于水的脂溶性化合物，所以当人体摄入的此类脂溶性化合物与组成人体的主要成分（水分）进行溶解时，出现了溶解性差的问题，从而导致人体对脂溶性化合物生物利用度低，且有较强的毒副作用，严重影响了药物和保健食品功效的发挥。

我国地域辽阔，物产丰富，生物资源优势显著，是发展健康产业的重要物质基础。据统计，现有生物活性物质中近 40% 为脂溶性物质，大大限制了生物资源的利用和开发。为了提高脂溶性化合物的水溶性，国内外学者开展了大量的研究工作，主要制备途径是将脂溶性化合物制备成油剂、混悬剂，或制备成盐类化合物，或制备成脂质体，但都未从根本上解决脂溶性化合物直接溶于水的问题，因而成为此领域全球性的重大关键技术难题。

我于 2006 年开始致力于水溶性生物活性粉体的研究，相继获得了“十一五”国家科技支撑计划项目“林源活性物质及天然功能成分的提取和高效加工利用(2006BAD18B04)”、国家林业局“948”引进项目“高水溶性喜树碱衍生物制备工艺引进(2004-4-44)”、国家林业局重点项目“林业中药资源喜树培育利用关键技术的研究(2007-12)”、国家林业局“948”引进项目“喜树碱纳米胶粒新材料关键技术引进创新(2010-4-20)”、国家林业局林业公益项目“羟基喜树碱水性化环境友好关键技术研究(2010040072)”、科技部农业科技成果转化资金项目“高水溶性喜树碱衍生物制备工艺中试及示范(2011GB23600016)”、公益性行业科研专项经费项目“目的林药组分资源定向培育与高值化产品开发(201204601)”和“十二五”国家科技支撑计划项目“杜仲和喜树珍贵材用和药用林定向培育关键技术与示范(2012BAD21B05)”的资助，在这些项目的资助下，我指导我的博士研究生赵修华，硕士研究生朱磊、徐艳吉、王美香、姜茹、赵野、王丹和张颖深入开展此方面的开发工作。在我的指导下，赵修华撰写了《应用纳米化粒径改造自主创新技术制备水溶性生物活性粉体的研究》博士学

位论文,朱磊撰写了《超临界快速膨胀法制备纳米化辅酶 Q₁₀ 工艺及设备研究》硕士学位论文,徐艳吉撰写了《喜树碱纳米化粉体的超临界反溶剂制备工艺与设备研究》硕士学位论文,王美香撰写了《叶酸靶向 HCPT 壳聚糖纳米粒制备工艺研究》硕士学位论文,姜茹撰写了《叶酸介导葡聚糖吡柔比星靶向制剂的超临界反溶剂法制备工艺研究》硕士学位论文,赵野撰写了《甘草酸超微粉体的反溶剂重结晶法制备、表征及中试放大工艺的研究》硕士学位论文,王丹撰写了《叶酸介导喜树碱葡聚糖肿瘤靶向超微粉的超临界制备及其初步抗肿瘤活性评价》硕士学位论文,张颖撰写了《纳米级胰岛素透皮巴布剂的制备、表征及体内降糖效果研究》。通过多年的研究与积累,至今已研发出多种具有自主知识产权的水溶性生物活性粉体制备装置,通过粒径改造技术成功制备了包括生物小分子单体、小分子有效部位、生物大分子和生物高分子的多种水溶性生物活性粉体。并通过功能评价进一步地研究发现,通过粒径改造技术制备水溶性生物活性粉体除了可以加大脂溶性化合物的溶解度和溶出速率、提高生物利用度或靶向性外,还非常适用于口服、舌下含服、静脉注射、透皮剂、无针注射等多种新型给药途径,具有工业化生产的巨大潜力。在以上研究成果的基础上,我与我的博士研究生赵修华、姜守刚和张琳将研究成果统为一稿并进行了认真的修改、补充,博士后赵冬梅和王洪政对部分书稿内容进行了修订,博士研究生祖述冲、李汶罡和李永对书稿中的文字图表进行了认真的编校,并经我们多次的研讨后定稿,进一步整理出此专著。现将此书收录于我主编的《新世纪学术创新团队著作丛书》中,不足之处,殷盼指正。

祖元刚

2012 年 1 月于哈尔滨

前 言

众所周知，药物和保健食品是治疗疾病、调节亚健康的重要物质基础。随着科学的进步和人们生活水平的提高，人们希望更加便捷地使用高效、低毒的药物和保健食品。

然而令人遗憾的是，由于制备药物和保健食品的原料绝大多数是不溶于水的脂溶性化合物，存在有生物利用度低和毒副作用较强的缺陷。在制备药物和保健食品的原料中，很大一部分是生物活性物质，可作为可再生资源，但还有近40%为脂溶性物质，严重地阻碍了生物活性物质资源的开发和利用。为了提高脂溶性化合物的水溶性，国内外学者开展了大量的研究工作，主要制备途径是将脂溶性化合物制备成油剂、混悬剂，或制备成盐类化合物，或制备成脂质体，但都未从根本上解决脂溶性化合物直接溶于水的问题，因而成为此领域全球性的重大关键技术难题。市场强烈希望科研单位能够提供更加有效、科学的新工艺替代以往的传统工艺，从而增加经济效益和社会效益。

1990年7月，在美国巴尔的摩召开的第一届国际纳米科学与纳米技术会上提出了“纳米技术”(nano scale technology)这一崭新的概念。纳米技术是一项涵盖生物学、化学和物理学的多学科跨领域技术，在纳米尺度上操纵原子和分子，对材料进行加工，制造具有特定功能的产品，并进行纳米结构表征和检测的技术。

在纳米科技国际竞争的大环境中，我国在利用纳米技术开发生物资源研究方面具有明显的自身优势：第一，纳米科技的研究力量基本形成，我国是世界上少数几个从20世纪50年代就开始重视纳米材料研究的国家之一，而且已具备在国际上具有一定影响力和威望的高水平研究队伍及研究基地；第二，纳米材料的矿物资源和生物资源丰富；第三，我国具有巨大的潜在市场。以上这些因素都有利于提高我国纳米科技方面的竞争力。

针对我国生物活性物质利用现状和发展瓶颈，本书特别提出利用纳米化粒径改造技术制备水溶性生物活性粉体，进而加大脂溶性化合物的溶解度和溶出速率，除了提高生物利用度或靶向性外，非常适用于口服、舌下含服、静脉注射、透皮剂、无针注射等多种新型给药途径，具有工业化生产的巨大潜力。

本书是在我们水溶性生物活性粉体研究团队的共同努力下完成的，导师祖元刚教授对书稿倾注了大量的心血，是对水溶性生物活性粉体制备多年研究成果的

汇总, 具体内容包括水溶性生物活性粉体相关概念与定义、制备原理与装置、水溶性生物活性粉体制备实例及水溶性生物活性粉体的水溶性特征。本书对药物和保健品的开发具有借鉴作用, 对我国食品和药物产业的发展具有启示意义。感谢博士研究生隋晓宇、张晓南、杜新旋, 硕士研究生朱磊、徐艳吉、王美香、姜茹、赵野、王丹、张颖、葛云龙等对本书研究内容付出的大量工作。由于水溶性粉体制备技术是多学科交叉、新型的技术, 许多概念、认识、技术和内容都处在不断地形成和发展之中, 许多观点和经验都有待实践的检验。因此本书限于作者水平, 在内容选择、观点阐述的深度和广度等方面难免会有不足之处, 恳请各位专家和同仁不吝指正!

作 者

2012 年 1 月于哈尔滨

目 录

丛书序言

序言

前言

第一篇 相关定义与原理

第 1 章 绪论	3
1.1 水溶性与脂溶性物质	3
1.2 脂溶性物质水溶性增强技术研究进展	3
1.2.1 调节 pH	3
1.2.2 使用潜溶剂	4
1.2.3 使用增溶剂	4
1.2.4 使用助溶剂	5
1.2.5 包合技术	5
1.2.6 制成微乳	5
1.2.7 固体分散技术	6
1.2.8 在脂溶性化合物分子结构上导入亲水性基团	6
1.2.9 微粉化技术	6
1.3 纳米技术在脂溶性化合物增溶方面的研究进展	7
1.3.1 纳米技术概况	7
1.3.2 纳米材料的基本性质	8
1.3.3 纳米材料的分类	9
1.3.4 纳米材料的制备	10
1.3.5 纳米药物制备技术	12
1.4 纳米药物的研究进展	19
1.5 水溶性粉体研究的意义	20
第 2 章 水溶性的相关定义与原理	21
2.1 分散体系	21
2.1.1 分散体系的定义	21
2.1.2 分散体系的分类	21
2.1.3 特殊分散体系——胶体	21
2.2 水溶性的定义	22

9.1.2	甘草酸的主要药理作用	78
9.1.3	在其他方面的应用	80
9.2	材料试剂与仪器	81
9.2.1	材料试剂	81
9.2.2	实验仪器	81
9.3	实验部分	81
9.3.1	反溶剂重结晶过程	81
9.3.2	利用响应面软件优化影响制备过程的参数	81
9.3.3	验证实验	82
9.3.4	分析测试方法	82
9.4	实验结果与讨论	83
9.4.1	中心点实验设计对制备过程的优化分析	83
9.4.2	不同实验条件对粒径的影响	85
9.4.3	验证实验结果分析	87
9.4.4	粉体表征结果分析	88
9.5	本章小结	91

第四篇 水溶性小分子混合物活性粉体

第10章	三七总皂苷	95
10.1	三七总皂苷简介	95
10.2	三七总皂苷的成分及药理作用	95
10.3	三七总皂苷的剂型	96
10.4	三七总皂苷的市场	97
10.5	三七总皂苷应用存在的问题	97
10.6	水溶性三七总皂苷制备工艺	98
10.6.1	实验仪器与材料	98
10.6.2	实验方法	98
10.7	实验结果	100
10.7.1	纳米三七总皂苷优化结果	100
10.7.2	操作条件对纳米三七总皂苷的粒径影响	101
10.7.3	纳米三七总皂苷的形貌	103
10.7.4	纳米三七总皂苷的表征结果	104
10.8	本章小结	107

第五篇 水溶性生物大分子活性粉体

第11章	胰岛素	111
------	-----------	-----

11.1	胰岛素简介	111
11.2	实验仪器与试剂	113
11.2.1	实验仪器	113
11.2.2	材料和试剂	113
11.2.3	纳米级胰岛素的制备	113
11.2.4	纳米级胰岛素超临界反溶剂过程的优化	113
11.2.5	纳米级胰岛素的表征	114
11.2.6	胰岛素体外经皮释放检测	115
11.3	实验结果与讨论	115
11.3.1	纳米级胰岛素优化	115
11.3.2	胰岛素体外经皮吸收结果分析	117
11.4	本章小结	118

第六篇 水溶性生物分子与载体复合粉体

第 12 章	喜树碱-叶酸偶联葡聚糖复合粉体	121
12.1	葡聚糖简介	121
12.2	实验仪器与试剂	121
12.2.1	实验仪器	121
12.2.2	材料和试剂	122
12.3	实验部分	122
12.3.1	叶酸偶联葡聚糖的制备	122
12.3.2	喜树碱-叶酸偶联葡聚糖的制备	123
12.4	实验结果与讨论	124
12.4.1	叶酸偶联葡聚糖	124
12.4.2	叶酸偶联度	126
12.4.3	粒径结果	127
12.4.4	影响因素	127
12.4.5	形貌分析	128
12.4.6	理化分析结果	130
第 13 章	吡柔比星-叶酸偶联葡聚糖复合粉体	133
13.1	吡柔比星简介	133
13.2	实验仪器与试剂	134
13.2.1	实验仪器	134
13.2.2	材料和试剂	134
13.3	实验部分	135
13.3.1	叶酸偶联葡聚糖的制备	135

13.3.2	吡柔比星-叶酸偶联葡聚糖的制备	135
13.3.3	二水平实验设计	135
13.3.4	吡柔比星-叶酸偶联葡聚糖复合粉体的表征	137
13.4	实验结果与分析	139
13.4.1	叶酸偶联量	139
13.4.2	制备过程的优化分析	139
13.4.3	FA-THP-DEXNP 的表征	159
第 14 章	羟基喜树碱-叶酸偶联壳聚糖复合粉体	165
14.1	壳聚糖简介	165
14.2	实验仪器与试剂	166
14.2.1	实验仪器	166
14.2.2	材料和试剂	166
14.3	实验部分	166
14.3.1	叶酸活性酯的制备	166
14.3.2	叶酸偶联壳聚糖的制备	167
14.3.3	羟基喜树碱纳米粒的制备	167
14.3.4	羟基喜树碱-叶酸偶联壳聚糖复合粉体的制备	167
14.3.5	响应面优化设计	168
14.3.6	包封率和载药量的测定	168
14.4	实验结果与讨论	169
14.4.1	叶酸活性酯的红外光谱	169
14.4.2	叶酸偶联壳聚糖的紫外光谱	169
14.4.3	优化实验结果	170
14.4.4	复合粉体表征结果	173
第七篇 水溶性生物活性粉体的水溶性特征		
第 15 章	生物活性粉体水溶特征对比	179
15.1	水溶性粉体的共同特征	179
15.2	粉体的水溶性定性观察	179
15.3	水溶性的定量测定	180
15.4	本章小结	182
参考文献		183

第一篇

相关定义与原理

第1章 绪 论

1.1 水溶性与脂溶性物质

通常把在室温（20℃）下，溶解度在 10g/100g 水以上的物质称为易溶物质，溶解度为 1~10g/100g 水的物质称为可溶物质，溶解度为 0.01~1g/100g 水的物质称为微溶物质，溶解度小于 0.01g/100g 水（0.1mg/mL）的物质称为难溶性物质。

药物和保健食品是治疗疾病、调节亚健康的重要物质基础，但制备药物和保健食品的原料绝大多数是不溶于水的脂溶性化合物，当人体摄入脂溶性化合物后，脂溶性化合物在组成人体的主要成分（水分）中的溶解性差，从而导致人体对脂溶性化合物生物利用度低，且有较强的毒副作用，严重影响了药物和保健食品功效的发挥。据统计，现有活性物质中有近 40% 为脂溶性物质，为了提高脂溶性化合物的水溶性，国内外学者开展了大量的研究工作，主要制备途径是将脂溶性化合物制备成油剂、混悬剂，或制备成盐类化合物，或制备成脂质体，但都未从根本上解决脂溶性化合物直接溶于水的问题，因而成为此领域全球性的重大关键技术难题。

1.2 脂溶性物质水溶性增强技术研究进展

1.2.1 调节 pH

通过调节溶液 pH 而增加可解离的（弱）酸性或（弱）碱性药物的解离度是一种简单有效的常用增溶方法之一。该方法依据 Henderson-Hasselbalch 公式：

$$[D_{\text{tot}}] = [D_u] + [D_u] \times 10^{(\text{pK}_a - \text{pH})} \quad (1-1)$$

式中， $[D_{\text{tot}}]$ 为药物的溶解度； $[D_u]$ 为分子态药物的溶解度； $(\text{pK}_a - \text{pH}) \geq 2$ 时，药物多以离子态存在，溶解度显著增加。测定出弱酸性药物的 K_a 值，即可调节 pH 于适宜值以增加药物的溶解度。

对于弱酸性药物常用碱或有机胺与之成盐，如氢氧化钠、乙二胺、三乙醇胺等；对于弱碱性药物常用无机酸或有机酸等与之成盐，如盐酸、硫酸、磷酸、抗坏血酸等。同一种弱酸或弱碱性药物用不同碱或酸成盐，其溶解度有差别，如可

待因用磷酸成盐比用氢溴酸成盐相差较大。通常某些有机酸的钠盐或钾盐的溶解度都较大，如水杨酸钠。

1.2.2 使用潜溶剂

常用极性较小的有机溶媒与水混合，使非极性药物更好地与溶剂亲和。增溶规律符合半对数关系：

$$\lg SR = S_{\text{tot}}/S_u = \delta \times f \quad (1-2)$$

式中，SR 为溶解度比，定义为溶质总的溶解度 (S_{tot}) 与分子态药物溶解度 (S_u) 之比； δ 是有机溶媒的极性参数； f 是有机溶媒加入比例。以 f 对 $\lg SR$ 作图，斜率为 δ 。理论上，极性参数 δ 越小的有机溶剂用于极性越小的药物其增溶效果会更好。因为极性小的溶剂加入，使药物所处的环境极性变小，从而还可减少药物的水解反应和氧化反应而增加稳定性。

常用的潜溶剂有乙醇、山梨酸、甘油、聚乙二醇 300 或聚乙二醇 400 等。选用时应注意溶剂对人体毒性、刺激性、吸收与疗效等方面的影响。潜溶剂不同于增溶剂和助溶剂，它主要是使用混合溶媒，根据不同的溶剂对药物分子的不同结构具有特殊亲和力的原理，能使药物在某一比例时达到最大溶解度。

1.2.3 使用增溶剂

增溶剂的增溶作用，主要基于表面活性剂具有形成胶团的基本特性，即表面活性剂溶解于水时，在单分子表面膜形成的同时，溶液内部的表面活性剂分子，为使体系能量趋于最低，自动形成亲水基向外（形成栅状层）、疏水基向内（形成烃核中心区）的缔合体，这种缔合体称为胶团。溶液中胶团数量开始显著增加时，表面活性剂的浓度称为临界胶团浓度（CMC），达到 CMC 时，依据“相似者相溶”原理，即具增溶作用，非极性溶质溶解在烃核中。这样，难溶于水的药物不仅在水中的溶解度得到大大提高，而且因为处于非极性区而与水分子的接触减少而避免了水解反应和氧化反应，稳定性也得到提高。其增溶的理论公式是

$$SR = 1 - (k_u/S_u) \times C_{\text{mic}} \quad (1-3)$$

式中， k_u 为表面活性剂的增溶能力，当临界胶束浓度很小时， C_{mic} 近似为表面活性剂的浓度。

影响增溶的因素有很多，主要有以下几种：①增溶剂的用量一定要在临界胶团浓度以上，这时药物的溶解度随增溶剂用量的增加而增大；同系物增溶剂直链（碳链）越长增溶量越大。②一定量电解质的加入可增大增溶量，原因是电解质