


现代药物制剂技术丛书

药物微囊化新技术及应用

主 编 陈庆华 张 强

 人民卫生出版社

现代药物制剂技术丛书

药物微囊化新技术及应用

NOVEL TECHNOLOGIES OF MICROENCAPSULATION
AND THE APPLICATION IN DRUG DELIVERY SYSTEMS

主 编 陈庆华 张 强

编 者 (按姓氏笔画排列)

王志宣 (中国科学院理化技术研究所)

邓英杰 (沈阳药科大学)

甘 勇 (中国科学院上海药物研究所)

张 强 (北京大学)

陈庆华 (上海医药工业研究院)

魏 刚 (复旦大学)

瞿 文 (美国田纳西大学)

审 校 龚明涛 (上海药明康德新药开发有限公司)



人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

药物微囊化新技术及应用/陈庆华等主编. —北京: 人民卫生出版社, 2008. 1

ISBN 978-7-117-09693-5

I. 药… II. 陈… III. 药物—微型胶囊—研究
IV. R944. 5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 195981 号

现代药物制剂技术丛书
药物微囊化新技术及应用

主 编: 陈庆华 张 强

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京新丰印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 26.25

字 数: 617 千字

版 次: 2008 年 1 月第 1 版 2008 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-09693-5/R·9694

定 价: 58.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

《现代药物制剂技术丛书》

编写委员会

主任委员 毕开顺

副主任委员 陈庆华 潘卫三 罗向红 何仲贵

委 员 (以姓氏笔画为序)

王思玲 邓英杰 孙 进 毕开顺

何仲贵 陈庆华 罗向红 郑俊民

唐 星 崔福德 潘卫三

《现代药物制剂技术丛书》

出版说明

近年来，国内外药剂学术及其应用发展迅速，在有关基础研究和实践应用方面取得了可喜进展，对我国新药研究及医药企业的发展发挥了促进作用。为了总结和推广应用国内外有关科研和生产成果，以促进我国药剂学术水平的进一步提升。两年前，我社分别在北京、上海、沈阳、南京等地作了调查研究，听取有关专家的意见，并进行充分论证后，决定组织专家编撰本套《丛书》。沈阳药科大学药剂学科是国家重点学科，不但学术水平一流、成果丰硕，而且学校领导和专家们给予大力支持和积极配合，牵头组织编写，保证了工作的顺利开展；上海医药工业研究院等单位的专家对我社的这项工作也给予积极支持，并承担部分分册的组织编撰工作。本套《丛书》是作者们在总结自己的科研实践经验的基础上，广泛汲取国内外的最新成果，编撰而成。因此，其内容新颖和实践应用价值高。通过专家们几年的共同努力，该套《丛书》自2007年初陆续与广大读者见面，至今已出版《口服缓控释制剂》、《经皮给药新剂型》、《脂质体技术》、《胶体分散药物制剂》、《口服药物吸收与转运》5个分册，并得到读者好评。本次将出版《环糊精包合物技术》、《药物微囊化新技术及应用》和《药物制剂注解》3个分册。希望本《丛书》能为我国药剂学教学、科研和药品生产等工作提供参考，成为深受广大读者欢迎的学术著作。

《丛书》分册名如下：

《口服缓控释制剂》	《经皮给药新剂型》	《脂质体技术》
《胶体分散药物制剂》	《环糊精包合物技术》	《口服药物吸收与转运》
《药物制剂注解》	《药物微囊化新技术及应用》	《药物制剂造粒技术及设备》

人民卫生出版社

2007年10月

内 容 提 要

本书重点在于对药物微囊化新技术及其在药物制剂开发研究中的应用进行介绍。全书共分七章，不仅对可生物降解微球、纳米粒、脂质体、药用微丸的制备技术及其应用进行了系统、深入的阐述，而且对物理机械法微囊化的装置进展、微粒的释药数学模型、国外目前成熟的药物微囊化技术平台以及上市产品等进行了详细介绍。

实用性和新颖性是本书的两大特点。本书编写人员均为多年从事上述领域研发和教学的一线专业人员，内容除系统介绍制备技术、新型辅料和装置的应用外，还结合自己的实践经验，对工艺中常见问题及可能解决的方法提出了自己的见解，对读者有很好的启发和参考价值。

本书适用于从事药学、生命科学和化工等领域研究和开发的技术人员，也可供相关专业高年级本科生、研究生和教师参考阅读。

序

从广义上讲, 药物微囊化系指采用特定技术制备包括微囊(球)、纳米粒、胶束、脂质体和微丸(粒)等给药系统的制剂过程。药物微囊化属药剂学中的高新技术领域, 是现代药剂学的重要内容。近十余年来, 随着生命相关科学的飞速发展, 使得生物技术药物新制剂在该领域的重要性和迫切性日益凸现出来。药物微囊化制剂具有良好的缓、控释和靶向递药特性, 可通过改变药物的体内动力学行为提升用药的安全性和有效性, 因而受到了广大药剂学以及生命科学工作者的青睐。国际市场上亦不断有基于微囊化技术的重量级药物制剂产品问世。为了适应给药系统研发的需求, 迫切需要一部全面系统介绍药物微囊化实用新技术及其应用的参考书, 很高兴看到这本著作在此形势下应运而生, 相信这本书对该领域的发展将起到极大的推动作用。

本书详尽而深入地介绍了有关微球、纳米粒、脂质体和微丸等载体的新型药用辅料、实用制备新技术和相关质量评价方法等内容。特别值得一提的是, 本书的编者在博览近年来国内外大量相关文献的基础上, 结合自己多年的工作经验, 提出了微囊化过程中的常见问题及其可能的解决方法, 这些宝贵的资料为读者提供了很好的科研思路以及解决问题的途径和方法, 从中受到更大的启示。最后三章还分别介绍了微囊化装置、设备的发展状况、微粒释药的数学模型和国外成熟的药物微囊化技术平台及上市产品, 使本书具有更好的科学性、系统性和完整性, 具有极大的参考价值, 对药剂学未来发展必将做出重要贡献。

本书具有很大的创意性, 尚属国内首部论述药物微囊化实用技术的书籍, 本书编者均系多年从事该领域研究、开发和教学的第一线专业技术专家, 写作态度严谨, 业务技

● 序
术精良。内容的新颖性和技术的实用性是本书的显著特点。鉴此，我特将本书推荐给我
国药学、生命科学和化工等领域相关专业的工作者和高等院校的教师、研究生，相信读
者会受益匪浅。

沈阳药科大学

毕殿洲

2007年9月15日

... (faded text) ...

前 言

药剂学作为一门应用技术学科已有悠久历史。根据药剂学的原则，药物必须制成一定的剂型，才能应用于临床，达到预防、诊断或治疗疾病的目的。药剂学的发展在很长时间内仅在制备工艺技术范畴中缓慢前进，制剂只局限于一般概念，如制剂成型工艺及经验、使用方法以及色香味的调配等。随着 20 世纪中期药剂学理论取得显著的进步以及随后 60 年代电子、生命、设备、材料和信息等科学技术领域取得的飞速进展，大大推动了药剂学的发展速度，其标志是工业药剂学、物理药剂学、生物药剂学、药物动力学和药用高分子材料学等分支学科的形成和壮大，也明显提高了药物制剂研究开发的水平，加快了药物制剂研究开发的速度。

对于药物制剂的发展过程，国内外文献中常见有关“四代”或“五代”的制剂及技术进展论点的报道。即将简单加工供口服或外用的膏丹丸散称为第一代制剂；将随着机械化、自动化的工业发展而开发的更方便临床用药的片剂、胶囊剂、注射剂和气雾剂等称为第二代制剂；将改变必须频繁用药而能在体内维持较长时间药效的缓/控释给药系统称为第三代制剂；将使药物浓集于靶器官、靶组织甚至靶细胞，达到提高疗效、降低全身毒副作用的靶向给药系统称为第四代制剂；近年还有学者将同步反映时辰生物学技术与生理节律的脉冲式给药系统以及根据所接受的反馈信息自动调节释放药量的自调式给药系统称为第五代制剂。但是，也有不少专家不赞同上述分代观点，认为由于机体疾病的复杂性和多变性，将药物制剂的发展分为“四代”或“五代”有机械与片面之嫌；有人提出类似“银河式”或称为“圆圈式”的制剂发展模式，认为在今后相当长时间内，第二代制剂即常规制剂仍是临床治疗的最重要手段，其他新型制剂仅是主要制剂的提高和升华。不同观点都强调了各自的理由，但也都存在不足之处，所以分代观点至今仍是药剂学上悬而未决的争论问题。但不管哪种观点，新制剂及其技术的发展作为今后

疾病的治疗新工具或手段,将具有更高水平、更加有效和安全的优点则是无可非议的事实。

近年来,随着生命科学尤其是分子生物学与人类基因科学、材料科学、纳米科学和相关技术的发展,生物技术药物与新型载体材料不断涌现,微粒、纳米粒和脂质体等作为药物或生物活性物质的新型给药系统,已引起医药研究和开发领域的普遍重视。

本书撰写目的即是阐述微粒包括药用微囊(球)、纳米粒,脂质体和微丸等作为给药系统载体的制备新技术及应用。全文共分七章,第一章重点介绍了多肽及蛋白类药物生物降解微球的制备方法,包括化学合成生物降解聚合物的种类、特点及其体内外的生物相容性、可降解性等特性,突出阐述目前国内外药物微囊化几种实用的技术及其进展,并专节介绍了微球制备过程的常见问题及其可能采取的解决方法;第二章详细介绍了药用纳米技术及其特点,从材料性质、制备技术直到产品的质量评价方法,作了深入的阐述,并对纳米粒在医药领域的应用前景及目前存在的问题进行了客观评述;第三章系统介绍了脂质体制备技术,对脂质体作用特点及影响脂质体体内行为的有关因素进行系统的论述,还介绍了脂质体制备中应注意的问题;第四章为微丸的制备及包衣技术,重点介绍目前国内外常用的几类缓控释薄膜衣材料的品种、特性以及流化床法工艺、挤出-滚圆法和热熔融-挤出法制备微粒的技术,特别对流化床水分散体包衣技术作了重点论述;第五章对物理机械法微囊化装置的进展进行分类介绍和评述;第六章就微粒缓/控释药的数学模型进行探讨与论述;最后一章作者收集了近年国外大量专利和文献资料,综述了国外微囊化研发成熟的技术平台及产品。

国内药物微囊化的研究起始于20世纪70年代末,近三十多年来取得了长足的进步,越来越多的科研文章出现在国内外专业刊物上。但总的来讲,我国微囊化的研究工作绝大部分仅局限于实验室阶段,除制剂技术问题外,还与微囊化相关的领域,如有关辅料的品种和质量、适用的制备装置和设备、制剂包装材料等的质量水平等,都有很大的关系。所以,将具有较好价值的药物微囊化有关内容和成功经验系统地介绍给国内专业人员是本书撰写的目的,内容上力求“新颖”与“实用”是本书努力的两项主要目标。

本书的编著者均系国内外长期从事该领域研究、开发和教学的第一线专业人员。他们在工作中掌握了大量国内外第一手的有关信息,积累了丰富的实践经验,对本书的撰写工作给予全力支持并花费了大量的心血,在此谨表衷心感谢。本书的撰写,第一章由上海医药工业研究院陈庆华研究员和复旦大学药学院魏刚博士负责;第二章由北京大学药学院张强教授负责;第三章由沈阳药科大学邓英杰教授和王志宣博士负责;第四章和第五章均由上海医药工业研究院陈庆华研究员负责;第六章由中科院上海药物研究所甘勇博士负责;第七章由美国田纳西大学药学院瞿文博士负责。

在本书编写过程中,我的课题组成员包泳初、潘峰和瞿挺以及多届研究生李立民、肖莉莉、郭红星、吴莹和熊龙启等自始至终积极参与了本书文稿的打印、修改和编排等工作。此外,书内部分内容,如流化床水分散体包衣技术取自上海医药工业研究院陈挺

的研究生学位论文，热熔融-挤出法制备微丸取自熊龙启的研究生学位论文，超临界流体技术制备微粒及装置取自郭红星的研究生学位论文，第五章均质装置一节由甘勇博士撰写，全书承蒙龚明涛博士细心审校。上述人员除需完成日常繁忙的科研工作外，还抽出大量时间和精力为完成本书的脱稿作出重大贡献，在此深表谢意。

书内许多有关图表取自国内外有关专业刊物，其出处尽可能不漏地在文中注明了，本书对原作者的贡献一并表示诚挚感谢。

在此，还要诚心感谢我国药剂学领域著名的前辈，毕殿洲教授在百忙之中审阅本书并特为本书作序，他的点评是对本书编者难能可贵的指导、鼓励和鞭策。

由于本书涉及面广，限于时间和水平，难免有不妥之处，敬请读者批评指正。

陈庆华

二〇〇七年八月十日

目 录

第一章 可生物降解微球制备技术及其应用	1
第一节 概述	1
第二节 化学合成可生物降解聚合物的类型及特性	5
一、聚酯类.....	8
二、聚酸酐类.....	11
三、聚原酸酯类.....	12
四、含磷聚合物类.....	13
五、其他.....	15
第三节 可注射微球的生物降解性与生物相容性	16
一、生物降解性.....	17
二、生物相容性.....	20
(一) 聚合物与组织间的相互作用.....	20
(二) PLA 和 PLGA 微球作为缓控释给药系统载体的研究和应用实例.....	24
第四节 可生物降解微球的制备方法及其进展	27
一、乳化-液中干燥法.....	27
(一) 单乳化-液中干燥法.....	29
(二) 复乳化-液中干燥法.....	36
(三) 聚合物合金技术在乳化-液中干燥法中的应用.....	44
二、喷雾干燥法.....	49
(一) 常规喷雾干燥法.....	51
(二) 超声喷雾-低温固化法.....	60
三、相分离法.....	63
(一) 溶媒-非溶媒法.....	64

(二) 溶媒移除法	68
四、基于相分离原理的新型长效注射给药系统及其在微球制备中的应用	69
(一) 溶液-凝胶互变型缓释注射剂	70
(二) 乳剂-微球互变型缓释注射剂	77
(三) 可注射埋植剂的安全性与药效学评价	79
第五节 可生物降解微球制备过程中的常见问题及解决办法	83
一、可生物降解聚合物的选择	83
(一) 聚合物药政注册状况	83
(二) 均聚物或共聚物的选择	84
(三) 聚合物端基极性对微囊化的影响	84
(四) 聚合物结晶度及其热力学属性	85
二、提高微囊化药物包封率的方法	85
(一) 聚合物溶媒的选择	85
(二) 内水相的影响	87
(三) 外水相添加剂的影响	89
三、微球释药速度的调节	93
(一) 微囊化方法的选择	93
(二) 聚合物骨架材料的选择	94
(三) 亲水性添加剂的作用	95
(四) 减压干燥在微球制备工艺中的应用	96
(五) 药物理化性质的影响	96
(六) 微球粒径和载药量对释药速度的影响	96
四、改善可生物降解微球中蛋白质药物稳定性的方法	97
(一) 影响可生物降解微球中蛋白质药物稳定性的因素	97
(二) 利用预处理的方法提高蛋白质药物的稳定性	100
(三) 为蛋白质药物筛选有效的稳定剂	101
(四) 微囊化方法与蛋白质药物稳定性的关系	104
(五) 微球释放过程中蛋白质药物的稳定化问题	105
第六节 可生物降解微球缓释注射剂的质量评价	106
一、微球的物理特性评价	107
(一) 形态	107
(二) 粒径及其分布	107
(三) 载药量及其均匀度	108
(四) 药物包封率	108
(五) 有机溶媒残余量	109
(六) 聚合物的玻璃化转变温度与晶型改变	109
(七) 其他	110
二、微球的药剂学特性评价	110
(一) 释药试验	110

(二) 聚合物材料的降解试验	113
(三) 微球的微生物检查	113
第七节 可生物降解微球的应用新领域——一次性疫苗	114
一、抗原微球的制备及其特性	115
(一) 微球的制备方法	115
(二) 影响微球中抗原稳定性的因素	116
(三) 微球中抗原的释放行为	117
二、一次性免疫微球的研究进展	118
(一) 微球与佐剂相结合	118
(二) 佐剂与聚合物的复合物	118
(三) 经黏膜途径免疫	119
(四) 抗肿瘤免疫	119
三、一次性免疫微球存在的问题和发展方向	120
参考文献	122
第二章 纳米粒的制备及应用	130
第一节 概述	130
一、关于纳米科技	130
二、纳米粒在药学领域的研究进展	131
三、与纳米粒相关的概念	132
四、纳米粒的主要特点	133
(一) 增加药物的吸收	133
(二) 改变药物的体内分布特征	133
(三) 改变药物的膜转运机制	133
(四) 控制药物的释放	133
五、纳米粒的种类介绍	134
(一) 普通纳米粒	134
(二) 纳米脂质体	134
(三) 固体脂质纳米粒	135
(四) 磁性纳米粒	137
(五) 长循环纳米粒	138
(六) 温度敏感性纳米载体	139
(七) pH 敏感性纳米粒	139
(八) 免疫纳米粒	140
六、问题与前景	140
第二节 纳米粒的材料	141
一、新型合成高分子材料	142
(一) 脂肪族聚酯类	142
(二) 聚氰基丙烯酸烷基酯	145
(三) 聚原酸酯	146

●	(四) 聚氨基酸类	146
目	(五) 聚酸酐	146
	(六) 嵌段共聚物	147
录	(七) 树枝状聚合物	148
	二、天然药用高分子材料	149
	(一) 壳聚糖	149
	(二) 海藻酸盐	150
	(三) 明胶	150
	(四) 清蛋白	151
	(五) 固体脂质材料	151
	(六) 磁性纳米材料	152
	三、传统药用高分子材料	154
	(一) 乙基纤维素	154
	(二) 肠溶性材料	154
	(三) 聚维酮	155
	第三节 纳米粒的制备	155
	一、合成高分子纳米粒的制备	155
	(一) 物理分散法	155
	(二) 化学聚合法	162
	(三) 两亲性高分子的自组装	164
	二、天然高分子纳米粒的制备	164
	(一) 凝聚法	164
	(二) 交联聚合法	165
	三、固体脂质纳米粒的制备方法	165
	(一) 高压乳匀法	165
	(二) 乳化-溶剂蒸发法	166
	(三) 微乳稀释法	167
	(四) 溶剂分散凝聚法	167
	(五) 高速匀浆/超声分散法	167
	四、磁性纳米粒的制备	168
	(一) 磁性纳米材料的制备	168
	(二) 磁性纳米粒的制备	169
	五、无机材料纳米粒的制备方法	170
	(一) 物理方法	170
	(二) 化学方法	170
	(三) 物理化学法	171
	六、纳米粒的后处理	171
	(一) 无菌处理	171
	(二) 稳定化处理	172

(三) 表面修饰	172
第四节 纳米粒的评价	172
一、理化特性的评价	172
(一) 形态、粒径及其分布	173
(二) 表面动电位	174
(三) 介质的黏度	174
(四) 介质的 pH 值	175
(五) 再分散性	175
(六) 载药量	175
(七) 药物的包封率	175
(八) 药物的渗漏率	176
(九) 有机溶剂残留量	176
(十) 对特殊纳米粒的要求	176
二、药剂学特性的评价	176
(一) 纳米粒的释药动力学与释药机制	176
(二) 纳米粒的降解过程和降解机制	177
(三) 纳米粒的稳定性	178
(四) 纳米粒的靶向性评价	179
(五) 纳米粒的体内药物动力学评价	181
(六) 纳米粒的吸收与吸收机制	182
(七) 纳米粒的药效学评价	183
(八) 纳米粒的毒性评价	184
第五节 纳米粒在医药领域的应用	184
一、纳米粒用于抗肿瘤药物的载体	185
二、纳米粒用于抗感染药物的载体	187
三、纳米粒用作多肽蛋白类药物的载体	188
四、纳米粒用于眼科药物的载体	190
五、纳米粒作为诊断试剂的应用	191
(一) 超顺磁性氧化铁颗粒的一般性质	192
(二) 超顺磁性氧化铁的生物学特性	192
(三) 超顺磁性氧化铁对比剂的增强原理	193
(四) 超顺磁性氧化铁在肝磁共振成像中的临床应用	193
六、纳米中药	195
七、其他方面的应用	197
(一) 作为基因治疗的载体	197
(二) 作为反义寡核苷酸的载体	198
(三) 作为疫苗的载体	199
参考文献	200

●	第三章 脂质体技术	205
目	第一节 概述	205
录	第二节 脂质体的组成和分类	206
	一、脂质体的组成	206
	(一) 甘油磷脂	207
	(二) 鞘氨醇磷脂和糖脂	207
	(三) 附加剂	208
	二、脂质体的分类	209
	(一) 根据脂质体结构分类	209
	(二) 根据脂质体表面荷电性分类	209
	第三节 脂质体的制备方法	209
	一、薄膜法	209
	二、逆相蒸发法	210
	三、注入法	210
	四、复乳法	211
	五、表面活性剂法	211
	六、冷冻干燥法	212
	七、钙融合法	212
	八、熔融法	212
	第四节 脂质体的载药方式	212
	一、被动载药方式	213
	二、主动载药方式	213
	(一) pH 梯度法	213
	(二) 硫酸铵梯度法	213
	第五节 脂质体的作用特点	214
	一、脂质体的靶向性	214
	(一) 被动靶向性	215
	(二) 物理和化学靶向性	215
	(三) 主动靶向性	215
	二、脂质体的长效性	215
	三、脂质体降低药物毒副作用	216
	四、淋巴系统定向性	216
	五、细胞亲和性与组织相容性	216
	第六节 影响脂质体体内行为的因素	216
	一、脂质体磷脂双分子层的流动性	216
	二、脂质体的表面电荷	217
	三、脂质体的表面水化作用	217
	四、脂质体的粒径	217
	第七节 脂质体的质量评价	218