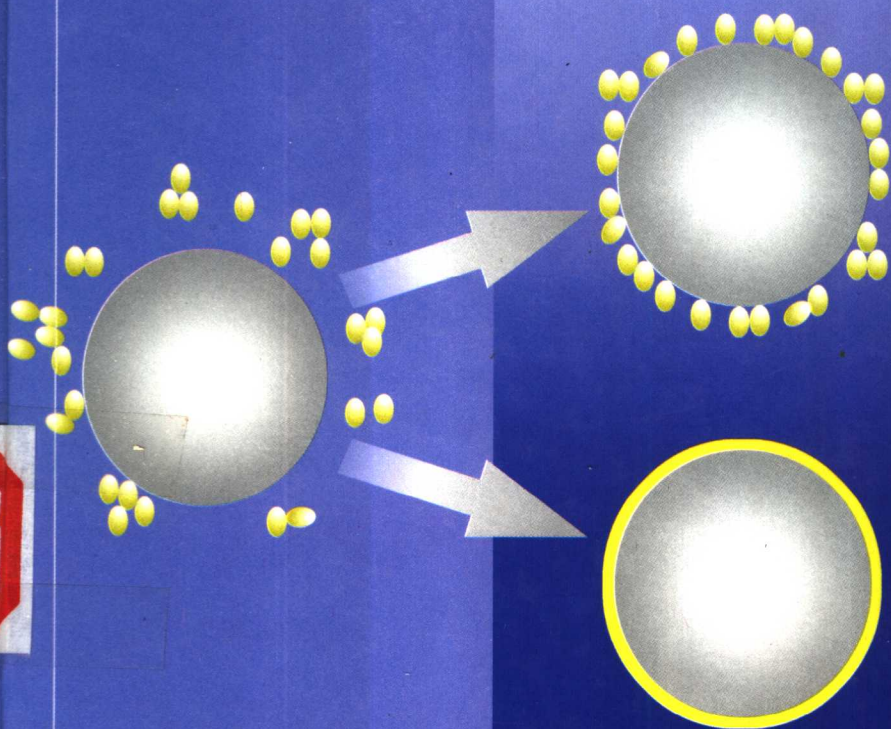


纳米/微米 复合技术及应用

李凤生 杨毅 等编著



国防工业出版社

7A222
2/91

纳米/微米复合 技术及应用

李凤生 杨 毅 等编著

国防工业出版社

·北京·

图书在版编目(CIP)数据

纳米/微米复合技术及应用/李凤生等编著. —北京:
国防工业出版社, 2002. 8

ISBN 7-118-02910-6

I. 纳... II. 李... III. ①纳米材料—技术②纳米
材料—应用③结构材料, 微米—技术④结构材料, 微米
—应用 IV. TB383

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 050504 号

国防工业出版社出版发行

(北京市海淀区紫竹院南路 23 号)

(邮政编码 100044)

北京奥隆印刷厂印刷

新华书店经售

*

开本 850 × 1168 1/32 印张 12 3/4 323 千字

2002 年 8 月第 1 版 2002 年 8 月北京第 1 次印刷

印数: 1—4000 册 定价: 24.00 元

(本书如有印装错误, 我社负责调换)

前 言

纳米/微米材料制备技术及应用在国民经济各领域起着越来越重要的作用,但是纳米/微米粒子在制备、储存及使用过程中,由于其比表面积大、表面能高、表面活性大,因此极易发生团聚或与其他物质吸附而使表面能降低、表面活性降低、比表面积减小,进而丧失了纳米/微米粒子的优异特性,导致实际使用性能不佳,效果不理想。研究及实际生产表明,要提高纳米/微米粒子的实际使用效果,关键是要对这些活性很高的微粒进行表面改性处理。粒子表面处理的方法通常是将一种物质吸附或包覆于另一种物质的表面,或者使两种或多种物质相互接触并紧密结合,且(或)形成一定的化学键。这些处理过程实质都是两种或多种物质的复合过程。这种复合既可以是纳米粒子与微米粒子的复合,也可以是纳米粒子与纳米粒子的复合或者是微米粒子与微米粒子的复合。纳米/微米复合技术在纳米技术及微米技术领域起着越来越重要的作用,也是今后发展的一个重要方向。因为纳米/微米粒子的复合不仅可以对微粒的表面进行改性处理,提高纳米/微米粒子的实际使用效果,更重要的是为新型多功能复合微粒(材料)的制备提供了新的途径。因此,随着微纳米技术的发展,这种技术将起着越来越重要的作用。为了更好地推动这一技术的发展,并满足研究、开发及生产与实际使用的要求,作者将近十多年来的研究、开发与研究生培养及国内外交流中所收集积累的知识与经验编著了此书,献给读者,以起到抛砖引玉的作用。

本书内容包括:纳米/微米复合粒子的制备技术及纳米/微米复合技术在功能材料、塑料、橡胶、涂料、催化、医药、保健品、化妆品及军事等领域的应用。

全书共分 10 章,第一章、第二章、第三章及第十章由李凤生教授执笔,第五章、第六章、第七章、第八章、第九章由杨毅博士执笔,第四章由付廷明博士执笔,付廷明博士还参与了第二、三章中部分内容的编写。白华萍高工参与了第三章第三节的编写,邓国栋工程师参与了第四章第六节的编写。全书由李凤生教授主编。

本书的编著得到了南京理工大学国家特种超细粉体工程技术研究中心的其他工程技术人员及博士后、博士生、硕士生、法国留学生的大力支持与帮助,他们是宋洪昌教授、刘宏英研究员、余大桂高工、韩爱军高工、叶明泉高工、王作祥博士后、张汝冰博士后、徐华蕊博士后、裴重华博士、罗付生博士、顾志明博士、马振叶博士、崔平博士、刘磊力博士、尹强硕士、丁中建硕士、谈玲华硕士等,以及法国留学生 Vincent Livert。另外,刘宏英研究员承担了本书部分图稿绘制和整理工作,在此一并表示衷心的感谢!

由于时间仓促,加之作者水平有限,对书中错误及不足之处,恳请读者批评指正。

编著者

2002 年 5 月于南京

内 容 简 介

本书内容涉及采用机械法、机械化学法、气相法、液相法、固相法等方法制备纳米/微米复合粒子的技术,以及纳米/微米复合技术在功能材料、塑料、橡胶、涂料、催化、医药、保健品及军事等领域的应用。

本书可供从事纳米/微米技术研究的工程技术人员阅读参考,也可作为高等院校相关专业研究生的教学参考书。

目 录

第 1 章 概述	1
1.1 生命科学的发展开辟医药研究新领域	2
1.1.1 人类基因组计划的完成使生命科学发展到新 阶段	2
1.1.2 蛋白质组学的研究将为新药的研究创造新的 机会	3
1.1.3 分子生物学和细胞生物学的进步开辟了新的 药物研究途径	3
1.2 新技术为新药的开发研究提供有效的手段和方法	4
1.2.1 计算机技术	4
1.2.2 生物芯片技术	4
1.2.3 组合化学合成与组合生物合成技术	5
1.3 高通量药物筛选技术	5
参考文献	7
第 2 章 药物发现的基本规律与高通量药物筛选的形成	9
2.1 药物研究的基本过程	9
2.1.1 药物的发现	10
2.1.2 药物临床前研究	11
2.1.3 药物的临床研究	13
2.2 创新药物的类型和特点	13
2.2.1 改变药物应用形式的创新药物	14
2.2.2 部分创新药物	14
2.2.3 完全创新药物	15
2.3 创新药物研发途径和技术	17
2.3.1 创新产品的研究与开发	17

2.3.2	部分创新药物研究规律·····	18
2.3.3	创新药物的发现·····	18
2.4	药物发现的基本方式·····	19
2.4.1	药物的偶然发现·····	19
2.4.2	药物筛选——通过主动寻找发现新药·····	19
2.5	药物筛选技术的发展历程·····	21
2.5.1	原始时期药物筛选的实践·····	21
2.5.2	现代药物筛选技术和方法·····	21
2.5.3	高通量筛选和超高通量药物筛选技术·····	22
2.6	高通量药物筛选的特点·····	22
2.7	高通量药物筛选在创新药物研究中的应用·····	24
	参考文献·····	25
第3章	高通量药物筛选与新药发现的模式 ·····	27
3.1	高通量药物筛选技术的形成过程·····	27
3.1.1	生命科学研究的微量化为高通量药物筛选创造了条件·····	27
3.1.2	自动化技术是实现高通量药物筛选的重要技术手段·····	28
3.1.3	新型检测仪器的研制成功使高通量药物筛选成为现实·····	29
3.1.4	计算机技术在高通量药物筛选中发挥着极为重要的作用·····	29
3.2	高通量药物筛选的基本原理·····	30
3.2.1	样品与靶点的相互作用·····	30
3.2.2	对酶活性的影响·····	31
3.2.3	对细胞的作用·····	31
3.3	高通量药物筛选的理论基础——反向药理学·····	32
3.4	应用高通量药物筛选技术发现药物的基本过程·····	35
3.4.1	初筛和复筛·····	35
3.4.2	深入筛选·····	35

3.4.3 确证筛选·····	36
3.5 药物发现的策略·····	37
3.5.1 药物发现的策略分析·····	37
3.5.2 药物发现基本规律·····	40
3.5.3 新技术在药物发现中的作用·····	41
3.6 高通量药物筛选技术的应用和药物开发策略转变·····	41
3.6.1 药物发现策略的改变——随机筛选·····	41
3.6.2 定向筛选·····	42
3.6.3 分子设计途径·····	42
参考文献·····	43
第4章 高通量药物筛选技术概况 ·····	45
4.1 药物筛选技术的发展历程·····	45
4.1.1 原始时期药物筛选的实践·····	45
4.1.2 现代药物筛选技术和方法·····	46
4.1.3 高通量筛选和超高通量药物筛选技术·····	47
4.2 高通量药物筛选技术概览·····	47
4.2.1 药物作用靶点的研究·····	48
4.2.2 分子和细胞水平药物筛选模型·····	50
4.2.3 样品库的建立和样品制备技术·····	51
4.2.4 自动化操作技术·····	53
4.2.5 实验结果的检测·····	54
4.2.6 筛选数据的获得·····	54
4.2.7 数据处理·····	55
4.2.8 结果分析和先导化合物或候选药物的确定·····	55
4.3 超高通量药物筛选·····	56
4.4 先导化合物的结构修饰和优化·····	57
4.5 高通量药物筛选相关技术·····	58
4.5.1 生物信息学·····	58
4.5.2 计算机技术·····	58
4.5.3 计算机辅助筛选和分子设计·····	59

4.5.4 组合化学.....	59
4.5.5 组合生物合成和组合催化合成.....	62
参考文献	62
第5章 高通量药物筛选模型和常用技术方法	66
5.1 高通量药物筛选模型的一般要求和特点.....	66
5.2 分子水平药物筛选模型.....	67
5.3 细胞水平筛选模型.....	70
5.4 其他类型筛选模型.....	70
5.5 高通量药物筛选常用检测方法.....	71
5.5.1 比色检测法.....	71
5.5.2 荧光检测法.....	72
5.5.3 放射性活性分析技术.....	76
5.5.4 发光计数法.....	79
5.5.5 形态学方法.....	79
5.5.6 核磁共振检测法.....	80
5.5.7 其他方法.....	81
5.5.8 筛选模型建立与检测方法选择.....	81
5.6 筛选模型的评价.....	83
5.7 药物筛选模型研究进展.....	85
5.7.1 整体动物模型与传统筛选程序.....	85
5.7.2 组织、器官水平的筛选模型和体外药物筛选方法	86
5.7.3 细胞、分子水平药物筛选模型.....	87
参考文献	87
第6章 高通量药物筛选常用仪器设备	92
6.1 样品处理自动化设备.....	92
6.2 药物筛选自动化操作设备.....	94
6.2.1 高通量药物筛选自动化操作设备的组成.....	94
6.2.2 计算机控制与程序编写.....	96
6.3 高通量药物筛选检测仪器.....	99
6.3.1 高通量药物筛选检测仪器的特点	101

6.3.2 常用高通量药物筛选光学检测分析仪器	103
6.3.3 检测仪器与分析方法	107
6.4 相关配套设备	109
参考文献	110
第7章 样品库及样品信息数据库管理	111
7.1 样品和样品库	111
7.1.1 样品	111
7.1.2 样品库	112
7.2 样品信息数据库	113
7.2.1 化合物样品信息数据库	113
7.2.2 天然提取物数据库	114
7.3 样品数据库的建立	115
7.3.1 应用软件	115
7.3.2 数据库的建立过程	115
7.4 样品数据库的管理	118
7.4.1 数据的输入	118
7.4.2 化合物结构式的输入	118
7.5 样品数据库的应用	120
7.5.1 数据库的信息查询	120
7.5.2 化合物样品数据库的应用	121
7.5.3 数据库的信息更新	123
7.5.4 化合物结构分析	125
7.6 样品及样品库的管理	125
7.6.1 样品管理和应用技术规范	125
7.6.2 样品库管理条例	126
7.6.3 样品应用技术规范	127
7.6.4 样品半自动处理技术	128
7.7 样品自动化处理	128
7.7.1 样品自动称量设备	129
7.7.2 溶液处理设备	129

7.7.3 样品选取设备	131
第8章 高通量药物筛选数据处理和分析方法	133
8.1 高通量药物筛选数据的获得和数据类型	134
8.1.1 放射活性测定数据	134
8.1.2 比色法测定的数据	135
8.1.3 荧光强度测定数据	135
8.1.4 特殊荧光测定数据	136
8.1.5 生物发光、化学发光法测定数据	136
8.1.6 其他数据	136
8.2 高通量药物筛选数据的一般处理	137
8.2.1 原始数据的评价和整理	137
8.2.2 中间数据的处理	138
8.2.3 共用参数计算	139
8.2.4 特殊数据处理	139
8.3 高通量药物筛选数据的专业处理	139
8.3.1 筛选模型参数计算	139
8.3.2 样品活性计算	140
8.3.3 样品活性数据整理	140
8.4 样品活性的评价	140
8.4.1 阳性率法	140
8.4.2 活性指标法	141
8.4.3 阳性药标准	141
8.5 筛选结果综合分析方法	142
8.5.1 样品来源信息综合分析	142
8.5.2 样品结构信息综合法	143
8.5.3 活性信息资料综合分析	143
8.5.4 多信息综合法	144
8.6 高通量药物筛选数据处理专业计算机软件	145
第9章 计算机辅助药物筛选	147
9.1 计算机辅助药物分子设计的现状和展望	148

9.1.1	计算机辅助药物分子设计的理论和实践	149
9.1.2	生物信息学和化学信息学在新药研制中的应用 潜力	152
9.1.3	计算机虚拟筛选和高通量筛选的关系	153
9.2	计算机虚拟筛选的具体研究内容	155
9.2.1	分子相似性和多样性在药物筛选中的应用	155
9.2.2	药物类似性 (drug-like) 分析	159
9.2.3	小分子三维结构数据库的生成	162
9.2.4	小分子结构数据库的三维药效基团搜索	163
9.2.5	基于受体结构出发的三维数据库搜索	166
9.3	DOCK 程序的应用和发展	170
9.3.1	DOCK 程序组的基本模块	171
9.3.2	DOCK 使用的基本算法	171
9.3.3	DOCK4.0 使用的基于分子锚点片段的分子 对接方法	173
9.3.4	DOCK 包含的不同打分方法	174
9.3.5	DOCK 程序的发展	174
9.3.6	DOCK 程序的应用	175
9.4	计算机辅助筛选基本方法	175
9.4.1	简单的虚拟筛选方法	176
9.4.2	已知药物的结构特征	177
9.4.3	分子的水溶性预测	178
9.4.4	识别药物与非药物的计算方法	180
9.4.5	口服生物利用度的预测	181
9.4.6	中枢神经系统药物活性的预测	183
	参考文献	184
第 10 章	高通量药物筛选举例	190
10.1	筛选用材料和选用的方法	190
10.1.1	试剂	190
10.1.2	方法	190

10.2	模型评价	191
10.3	实验载体选择	192
10.4	筛选方案及操作程序	193
10.5	筛选结果分析	193
10.6	工作设想和方案	194
10.7	讨论	194
	参考文献	195

第 11 章 生物信息学与新药研究 197

11.1	生物信息学的形成	197
11.2	生物信息学的研究内容和方法	198
11.2.1	生物信息学研究内容	198
11.2.2	生物信息学研究的方法	199
11.3	生物信息学与新药研究的关系	201
11.4	生物信息学与药物的发现	202
11.4.1	药物靶点的发现和药物筛选	202
11.4.2	生物信息学在抗生素研究和发现中的应用	204
11.4.3	基因功能的认识和基因药物	204
11.4.4	组合化学研究与生物信息学	205
11.5	生物信息学与药物的临床前研究	205
11.5.1	预测药物的体内过程	205
11.5.2	预测药物毒性和不良反应	206
11.6	生物信息学与药物的临床应用	206
11.6.1	个体化治疗	207
11.6.2	药物信息学的应用	207
11.7	生物信息学与药物经济学	208
	参考文献	209

第 12 章 高通量药物筛选技术在中药现代化研究中的

应用 213

12.1	药物筛选新技术与中药现代化研究	215
12.1.1	中药现代化研究的基本认识	215

12.1.2	高通量药物筛选技术在中药现代化研究中的应用	216
12.2	中药活性成分研究	219
12.2.1	样品的制备和样品库的建立	222
12.2.2	筛选模型的选择和建立	223
12.2.3	结果分析和活性化合物的获得	224
12.3	中药复方药理研究	224
12.3.1	中药复方现代理论研究的历程	225
12.3.2	对中药复方的评价	228
12.3.3	中药复方的研究方法	231
12.3.4	中药复方研究方法中存在的问题	232
12.3.5	高通量筛选与中药复方研究	233
12.4	高通量药物筛选技术研究中药复方的方案举例	235
12.4.1	药理学研究	237
12.4.2	结果分析	237
	参考文献	238
附录 1	有关药物发现和药物筛选的主要国际期刊杂志	239
附录 2	高通量药物筛选自动化操作设备及检测设备部分	
	生产厂家及网址	243
附录 3	与药物发现技术相关的部分公司机构及网址	244
附录 4	提供药物筛选用化合物及相关信息管理的部分	
	公司及网址	245

第一章 绪 论

第一节 纳米/微米粒子的特性概述

一、纳米/微米粒子的定义

科技界通常将粒径介于 $1\text{nm} \sim 100\text{nm}$ 之间的粒子称之为纳米粒子,而广义的纳米材料则是指三维尺寸中至少有一维处于纳米尺寸,如薄膜、纤维、超细粒子、多层膜、粒子膜及纳米微晶材料等。新近研究认为,评判纳米材料不仅是其尺寸大小,而更重要的是它必须具有与普通大块材料所不同的奇特的纳米特性。另外人们习惯将粒径处于 $0.1\mu\text{m} \sim 1\mu\text{m}$ 的粒子称之为亚微米粒子,粒径大于 $1\mu\text{m}$ 的粒子多称之为微米粒子;粒径小于 $30\mu\text{m}$ 的粒子多称为超细粒子。

二、纳米、微米及亚微米粒子的特性概述

(一)微米及亚微米粒子的特性

对于粒径为微米或亚微米的超细粒子,虽然其物理化学性质与大块材料的物理化学性质相差不太大,但其比表面积增大,表面能大,表面活性高,表面与界面性质往往会发生很大变化。因此,当药品、食品、营养品及化妆品经超细化到微米与亚微米级后,极易被人体或皮肤直接吸收,因而会大大提高其功效。涂料、油漆中的固体成分以及染料中的固体粒子经超细化后,由于其表面活性提高,界面特性改善,因此使得它们的粘附力、均匀性及表面光泽性都大大提高。水泥经超细化后,由于固体粉粒的表面特性及活性提高,所以水泥强度提高。对于固体火箭推进剂及火炸药中固

体成分,经超细化后,由于比表面积增大,表面能提高,表面活性增大,因此,它们的燃烧和爆炸性能及力学性能都大大提高。

对于一些有机物,当其粒子被细化至亚微米级时,粒子的物理特性往往发生奇特变化,如软化点、熔点降低,表面粘性增大,附着力极强,极易粘附于其他物质的表面或当采用干燥的空气进行超细粉碎时,这类超细粒子的外表极易带很高的静电。

然而,正是由于微米、亚微米粒子表面能大,表面活性高,因此单个超细粒子往往处于不稳定状态。它们之间往往易产生相互吸引团聚以使自身转变成稳定状态。

例如,铜粉从 $100\mu\text{m}$ 超细化到 $1\mu\text{m}$ 时,其比表面积从 $4.2 \times 10^3 \text{cm}^2/\text{g}$ 增大到 $4.2 \times 10^5 \text{cm}^2/\text{g}$,表面能从 0.94J 增大到 94J ,增大值达 100 倍。同时表面原子或离子数的比例也大大提高,因而使其表面活性增加,粒子之间吸引力增大。因此导致了粒子之间的团聚。这一现象的产生又使得其比表面积减少,表面活性降低,其表面与界面特性又趋于大块材料,因而使用效果差。微米、亚微米粒子自身团聚后的状态如图 1-1 所示。

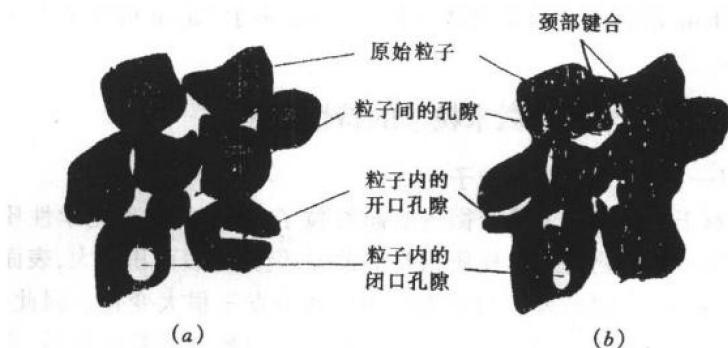


图 1-1 微米、亚微米粒子自身团聚后的状态

(a) 以角-角相接的软团聚; (b) 以面-面相接的硬团聚。

从图 1-1 可以看出,当微米或亚微米粒子出现如图 1-1(b)中所示的情况时,粒子的比表面积大大减小,硬团聚体几乎变成了块状粒子,微米、亚微米粒子的特性几乎消失,这种现象在实际应用