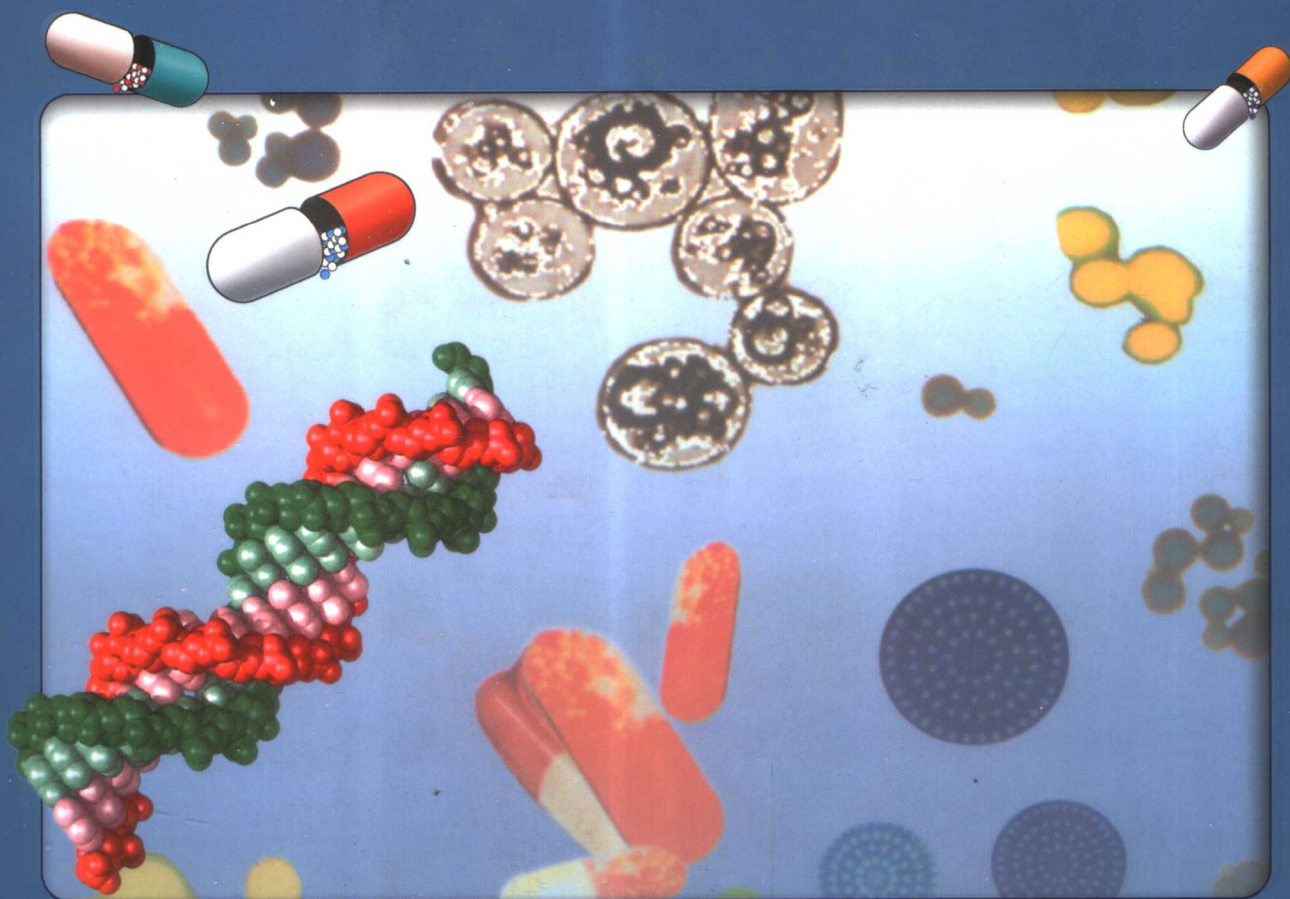


第 2 版 2nd Edition

# 药物新剂型与 新技术

**NEW TECHNIQUES AND  
NEW DOSAGE FORMS OF DRUGS**

主编 陆彬



 人民卫生出版社

R 944

LB

22, C.1

129787

第2版

2nd Edition

# 药物新剂型与 新技术

## NEW TECHNIQUES AND NEW DOSAGE FORMS OF DRUGS

主编 陆彬

编者 (按姓氏笔画排列)

邓英杰 (沈阳药科大学)

吕万良 (北京大学)

陆彬 (四川大学)

吴伟 (复旦大学)

杨红 (四川大学)

杨勋 (首都医科大学)

张强 (北京大学)

张志荣 (四川大学)

周全 (第二军医大学)

徐惠南 (复旦大学)

徐鹤良 (复旦大学)

梁文权 (浙江大学)

蒋学华 (四川大学)

裴元英 (复旦大学)

魏树礼 (北京大学)

人民卫生出版社

**图书在版编目(CIP)数据**

药物新剂型与新技术/陆彬主编. —2 版. —北京:  
人民卫生出版社, 2005. 5

ISBN 7-117-06745-4

I. 药… II. 陆… III. 药物-剂型-新技术应用  
IV. R944-39

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 044570 号

**药物新剂型与新技术**

第 2 版

主 编: 陆 彬

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

邮购电话: 010-67605754

印 刷: 北京中科印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 55.75

字 数: 1267 千字

版 次: 1998 年 3 月第 1 版 2005 年 7 月第 2 版第 5 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-06745-4/R·6746

定 价: 99.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

# 第一版前言

药物都应制成一定的剂型,以制剂的形式应用于治疗、预防或诊断疾病,而制剂的有效性、安全性、合理性和精密性等,则反映了医药的水平,决定了用药的效果。要提高药物的疗效、降低药物的毒副作用和减少药源性疾病,对药物制剂不断提出了更高的要求,药物的新剂型和新技术也正发挥愈来愈大的作用。随着科学技术的飞速发展,各学科之间相互渗透,互相促进,新辅料、新材料、新设备、新工艺的不断涌现和药物载体的修饰、单克隆抗体的应用等,大大促进了药物新剂型与新技术的发展和完善。20世纪90年代以来,药物新剂型与新技术已进入了一个新的阶段。可以认为,这一阶段的特点是理论发展和工艺研究已趋于成熟,药物新型的给药系统(drug delivery systems, DDS)在临床较广泛的应用即将或已经开始。

药物剂型的第一代是简单加工供口服与外用的膏丹丸散;随着临床用药的需要、给药途径的扩大和工业的机械化与自动化,产生了片剂、注射剂、胶囊剂与气雾剂等第二代剂型;以后发展到以疗效仅与体内药物浓度有关而与给药时间无关这一概念为基础的第三代的缓释、控释剂型,它们不需要频繁给药、能在较长时间内维持体内药物有效浓度,称为缓释、控释给药系统;欲使药物浓集于靶器官、靶组织、靶细胞,提高疗效并降低全身毒副作用,又发展为第四代的靶向给药系统;而反映时辰生物学技术与生理节律同步的脉冲式给药,根据所接受的反馈信息自动调节释放药量的自调式给药,即在发病高峰时期在体内自动释药的给药系统,可以认为是第五代。

可以预计,除了在新药方面,今后将逐步开发更加特效的药物包括治疗遗传疾病及肿瘤的基因工程药物,且更多地应用肽类和蛋白类等天然或合成产物作药物或疫苗外,药物新剂型的应用将使缓释和控释给药系统进一步代替有血药峰、谷浓度的普通剂型,靶向性、脉冲式、自调式给药系统也将逐步增多。但由于疾病的复杂性及药物性质的多样性,适合于某种疾病和某种药物的给药系统不一定适合于另一种疾病和药物,因此必须发展多种多样的给药系统以适应不同的需要。如治疗心血管疾病的药物最好作成缓释、控释给药系统,抗癌药宜于制成靶向给药系统,胰岛素更宜于制成自调式或脉冲式给药系统等。虽然,在相当长的时期内,第二代剂型仍将是人们使用的主要剂型,但是第二代剂型会不断与第三、第四、第五代等新剂型、新技术相结合,形成具有新内容的给药系统。

本书介绍的内容主要涉及新技术和第三代、第四代、第五代的新剂型。在新技术方面,固体分散技术可应用不同性能的载体,使药物具有高效、速效、长效或肠内显效的特点;包合技术中应用水溶性或疏水性环糊精主分子更能提高药物的水溶性与生物利用度;应用乳化技术开发的复乳、亚微乳与微乳使药物具有不同释药特性与淋巴定向性;介绍了13种脂质体制备技术与应用的新进展;介绍了药物微囊、微球、毫微囊、毫微球的载体材料、制备方法的特点与适应性,以及作为生物技术药物的载体、细胞载体、活细胞、活菌的微囊化;阐述了水分散体包衣的成膜机制与新型渗透泵的控释原理和小丸、骨架与生物粘附等成型技术;反映时辰生物学技术的与生理节律同步的物理化学因素或酶与生物溶蚀性控制的脉冲式和根据反馈信息自动调节释药量的自调式释药技术,可使药物在疾病的高峰期释放,更好地发挥疗效。在新剂型方面,介绍了药物在皮肤内转运的经皮给药新剂型,包括促进药物经皮吸收的措施和研究方法;胃肠外的粘膜给药新剂型均可以避免首过效应,提高生物利用度,或起到全身治疗作用,如眼部、口腔、鼻腔、直肠、阴道、子宫内等给药途径,涉及的动物模型也可供开发应用;对肿瘤治疗来说,采用动脉栓塞微囊或微球(包括磁性技术),可促使肿瘤缩小或坏死;最后还介绍了主动靶向免疫毫微球。

全书以新颖、实用、深入、系统为基本宗旨,内容主要取材于国内外期刊和国外的专著,并结合编者在教学、科研中的经验编写而成,有的内容和实例直接来源于编者自己的科研成果。编写时贯彻理论结合实际的原则,既有理论与原理、技术与工艺,又有质量评价与应用实例,反映最新成就与发展,在阐述方面力求深入浅出,以满足研究生教学的需要,并兼顾不同层次读者的要求。药名按中国药典95年版命名,非药典名则采用世界卫生组织编订的国际非专利药名(INN),同时附有英文名,并采用全国统一的专业名词和法定计量单位。

本书的编写和出版得到编者所在的六所高校领导的鼓励和支持,在此深表谢意。

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。

陆彬

一九九七年九月



## 第二版前言

随着近年来生命科学（尤其是分子生物学与人类基因科学）、材料科学与纳米科学与相关技术的发展，生物技术药物（包括治疗基因）与新型载体材料不断涌现，微粒载体与纳米粒载体更加多种多样，新型给药系统的研究和应用进一步深入和普遍，促使 21 世纪的药剂学将沿着细胞、亚细胞水平和分子水平深入发展。

本版的出版正值 21 世纪之初，药物新剂型与新技术研究的深度和广度均与日俱增。从宏观到微观，从化学药物到生物技术药物，从药物和载体的修饰到载体材料的自动组装，从体外到体内，从研究到临床，从诊断、预防到治疗，均有长足的进步。本书第一版前言中所预计将有较大发展的治疗遗传疾病及肿瘤的基因工程药物、多肽与蛋白质药物和缓释、控释、迟释制剂，以及靶向、自调式给药系统等的应用，确已有了可喜的发展。

本版各章均增加了最新成就与进展，普遍增加了 1997 年以来的新文献资料。全书从第一版的十四章增加为十六章，其中新增三章（亚微粒与纳米粒制备技术、生物技术药物新剂型、治疗基因导入技术与给药新剂型）；内容有比较大的变动的有两章，包括第一版不完全属于新技术的乳化技术改为胶束、纳米乳、亚微乳与复乳制备技术一章，增加肺部给药新剂型与口腔、鼻腔、直肠给药新剂型合为一章；有两章合并为一章（子宫、阴道与植入给药新剂型）。其余十章有的章名更为准确，如将固体分散技术改为固体分散体制备技术，包合技术改为包合物制备技术；为了叙述方便，改为先介绍骨架型制剂制备技术，后介绍缓释包衣与小丸制备技术；眼部植入剂改称眼部插入剂，以便与国际接轨，表示不包括在植入剂中。章名中新技术尽量统一用制备技术。

新增加的三章中，生物技术药物新剂型一章主要介绍了近年发展的多肽与蛋白质药物的新剂型，一定程度上解决了多肽蛋白质药物的稳定性差、生物半衰期短、透过粘膜能力差、口服生物利用度低等难题。治疗基因导入技术与给药新剂型一章重点介绍了通过脂质体、纳米粒等将基因导入人体细胞并整合到人染色体的原理、方法和实例，以取代突变基因、补充缺失基因、关闭异常基因、调节已有基因或导入体内不存在的基因，有望在不久的将来预防和治疗遗传病、肿瘤、感染性疾病与心血管疾病等。

亚微粒与纳米粒制备技术也是新增的一章，由于近年国内外有关研

究发展迅速,将第一版的微型包囊和微球成球技术一章中有关毫微囊和毫微球的内容分出单独设章。本版按照中国药典 2005 年版的微囊、微球与脂质体制剂指导原则,明确了微粒(包括微囊、微球,粒径  $1 \sim 250 \mu\text{m}$ )、亚微粒(包括亚微囊、亚微球,粒径  $0.1 \sim 1 \mu\text{m}$ )和纳米粒(包括纳米囊、纳米球,粒径  $10 \sim 100\text{nm}$ )的定义。由于纳米粒在物理化学上具有胶体分散系统的特性,其在体内分布和吸收也具有自身的特点。

国外有的学者将靶向制剂归于控制释放制剂的范畴。本版许多章节均涉及药物靶向性的内容。除了利用粒子的大小和表面特性可以达到体内自然分布的被动靶向和利用磁性、pH 和温度等的物理化学靶向外,利用前体药物达到主动靶向,特别是近年利用特异性配体或抗体导向,发展了许多可以同特定器官或细胞的特异受体或抗原结合、甚至作用于细胞内一定部位的主动靶向。

本版沿用第一版新颖、实用、深入、系统的编写宗旨。取材除国内外文献资料和国外专著以外,各章均包括有编者在科研和教学中的成果或经验。编写时贯彻理论结合实际的原则,既有理论与原理、技术与工艺,又有质量评价与应用实例,反映最新成就与发展。在阐述方面力求深入浅出、准确、简明。

本版主要满足研究生教学与学位论文的需要,并兼顾其它不同层次读者的需求。药名主要按中国药典 2005 年版命名,非药典名称采用世界卫生组织编订的国际非专利药名(INN),同时附有英文名。采用全国统一的专有名词和法定计量单位。

本版书末索引中增加了重要专业术语或材料的英语缩写,方便读者检索。

读者的建议和鼓励是本版能编写完成的动力。在此我们向过去热情提出意见的读者表示衷心感谢。本书内容涉及面广,由于时间和水平的限制,难免有不妥之处,热情欢迎广大读者继续提出批评与建议,让我国的药物新剂型与新技术在我们的共同努力下得到更好发展。

陆 彬

二零零四年十月

# 目 录

|                              |    |
|------------------------------|----|
| 第一章 固体分散体制备技术 .....          | 1  |
| 第一节 概述 .....                 | 1  |
| 一、固体高度分散技术在药学上的应用 .....      | 1  |
| 二、固体高度分散技术的基本方法 .....        | 1  |
| (一) 制备固体分散体 .....            | 1  |
| (二) 制备固体表面分散体 .....          | 2  |
| 第二节 固体分散体的特点与分类 .....        | 3  |
| 一、固体分散体的特点 .....             | 3  |
| 二、固体分散体的分类 .....             | 3  |
| (一) 按分散状态分类 .....            | 3  |
| (二) 按释药特性分类 .....            | 5  |
| 第三节 固体分散体的常用载体材料 .....       | 7  |
| 一、固体分散体常用载体材料的分类 .....       | 7  |
| (一) 水溶性载体材料 .....            | 7  |
| (二) 水不溶性载体材料 .....           | 9  |
| (三) 肠溶性载体材料 .....            | 10 |
| 二、载体选用原则及其对形成固体分散体的影响 .....  | 11 |
| 第四节 固体分散体的制备 .....           | 11 |
| 一、固体分散体成型原理 .....            | 11 |
| (一) 水溶性载体材料 .....            | 11 |
| (二) 水不溶性载体材料 .....           | 12 |
| (三) 肠溶性载体材料 .....            | 12 |
| 二、固体分散体的制备工艺 .....           | 12 |
| (一) 熔融法 .....                | 12 |
| (二) 溶剂法 .....                | 13 |
| (三) 溶剂-熔融法 .....             | 14 |
| 第五节 固体分散体的增溶速释机制及其影响因素 ..... | 14 |
| 一、药物分散状态与药物速释的关系 .....       | 14 |
| (一) 增加药物分散度 .....            | 14 |
| (二) 药物形成高能状态 .....           | 15 |
| 二、载体材料的作用 .....              | 15 |



|                           |    |
|---------------------------|----|
| (一) 阻延药物析晶 .....          | 15 |
| (二) 增加药物的可湿性 .....        | 15 |
| 三、制备方法与工艺的影响 .....        | 15 |
| 四、其它因素的影响 .....           | 15 |
| (一) 晶型和粒径 .....           | 15 |
| (二) 药物和载体形成分子复合物 .....    | 16 |
| 第六节 固体分散体的缓释作用及实例 .....   | 17 |
| 一、水不溶性载体材料的固体分散体 .....    | 17 |
| (一) 纤维素衍生物 .....          | 17 |
| (二) 壳聚糖 .....             | 17 |
| 二、水溶胀聚合物的固体分散体 .....      | 18 |
| 三、水溶性载体材料加阻滞剂的固体分散体 ..... | 18 |
| 四、肠溶性载体材料的固体分散体 .....     | 18 |
| 第七节 固体分散体的质量评定 .....      | 18 |
| 一、固体分散体的鉴别 .....          | 18 |
| (一) 热分析法 .....            | 18 |
| (二) X 射线衍射法 .....         | 20 |
| (三) 红外光谱法 .....           | 21 |
| (四) 溶出速率法 .....           | 22 |
| 二、固体分散体的稳定性 .....         | 24 |
| 参考文献 .....                | 25 |
| <br>第二章 包合物制备技术 .....     | 26 |
| 第一节 概述 .....              | 26 |
| 一、包合材料 .....              | 26 |
| (一) 环糊精及其发展 .....         | 26 |
| (二) 环糊精的结构与性质 .....       | 27 |
| (三) 环糊精的衍生物 .....         | 28 |
| 二、包合物的结构与释放原理 .....       | 30 |
| (一) 包合物的结构 .....          | 30 |
| (二) 包合物中药物的释放原理 .....     | 31 |
| 三、包合物的进展 .....            | 33 |
| 第二节 环糊精包合物的制备与应用 .....    | 34 |
| 一、预备工作 .....              | 34 |
| (一) 资料调查 .....            | 34 |
| (二) 选择包合材料 .....          | 34 |
| (三) 包合方法的选择 .....         | 35 |
| 二、包合物的制备方法 .....          | 35 |
| (一) 共沉淀法 .....            | 35 |

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| (二) 捏合法 .....                    | 35 |
| (三) 超声波法 .....                   | 35 |
| (四) 冷冻干燥法 .....                  | 35 |
| (五) 喷雾干燥法 .....                  | 35 |
| 三、影响包合率的因素 .....                 | 36 |
| (一) 投料比例 .....                   | 36 |
| (二) 包合方法 .....                   | 36 |
| (三) 其它因素 .....                   | 36 |
| 四、环糊精包合物的应用 .....                | 36 |
| (一) 增加药物的溶解度和生物利用度 .....         | 36 |
| (二) 液体药物粉末化与防挥发 .....            | 39 |
| (三) 降低药物刺激性和掩盖不良臭味 .....         | 40 |
| (四) 提高药物稳定性 .....                | 40 |
| 第三节 环糊精包合物的验证与质量检查 .....         | 41 |
| 一、包合物的验证 .....                   | 41 |
| (一) 相溶解度法 .....                  | 41 |
| (二) 扫描电子显微镜法 .....               | 43 |
| (三) 热分析法 .....                   | 44 |
| (四) 圆二色谱法 .....                  | 46 |
| (五) 红外分光光度法 .....                | 46 |
| (六) X 射线衍射法 .....                | 47 |
| (七) 核磁共振法 .....                  | 47 |
| 二、包合物的质量检查 .....                 | 47 |
| (一) 包合率 .....                    | 47 |
| (二) 包合物验证 .....                  | 48 |
| (三) 含量测定 .....                   | 49 |
| 参考文献 .....                       | 49 |
| <br>第三章 胶束、纳米乳、亚微乳与复乳的制备技术 ..... | 51 |
| 第一节 常用乳化剂、助乳化剂与乳化设备 .....        | 51 |
| 一、常用乳化剂 .....                    | 51 |
| (一) 天然乳化剂 .....                  | 51 |
| (二) 合成乳化剂 .....                  | 52 |
| (三) 混合乳化剂 .....                  | 53 |
| 二、常用助乳化剂 .....                   | 54 |
| 三、乳化设备 .....                     | 54 |
| (一) 电动搅拌器 .....                  | 54 |
| (二) 胶体磨 .....                    | 54 |
| (三) 超声波乳化器 .....                 | 54 |

|                        |    |
|------------------------|----|
| (四) 高速搅拌器 .....        | 55 |
| (五) 高压乳匀机 .....        | 55 |
| 第二节 胶束 .....           | 55 |
| 一、概述 .....             | 55 |
| (一) 胶束的定义 .....        | 55 |
| (二) 临界胶束浓度 .....       | 56 |
| (三) 影响临界胶束浓度的因素 .....  | 57 |
| 二、胶束的形成 .....          | 58 |
| (一) 胶束形成的理论 .....      | 58 |
| (二) 胶束的大小、形状与稳定性 ..... | 58 |
| (三) 临界胶束浓度测定法 .....    | 58 |
| 三、胶束的增溶作用 .....        | 59 |
| (一) 胶束增溶的意义 .....      | 59 |
| (二) 影响增溶量的因素 .....     | 60 |
| 四、胶束的一般制备法 .....       | 62 |
| (一) 物理包裹法 .....        | 62 |
| (二) 化学结合法 .....        | 63 |
| 五、作为药物载体的聚合物胶束 .....   | 63 |
| (一) 概述 .....           | 63 |
| (二) 材料 .....           | 64 |
| (三) 嵌段共聚物胶束的应用 .....   | 65 |
| 第三节 纳米乳与亚微乳的制备技术 ..... | 72 |
| 一、概述 .....             | 72 |
| (一) 纳米乳形成的机制及特性 .....  | 73 |
| (二) 应用进展 .....         | 73 |
| 二、纳米乳的制备 .....         | 74 |
| (一) 纳米乳形成的条件与制备 .....  | 74 |
| (二) 自动乳化 .....         | 78 |
| (三) 修饰纳米乳 .....        | 79 |
| 三、静脉注射用亚微乳的制备 .....    | 80 |
| (一) 设计 .....           | 80 |
| (二) 制备及其影响因素 .....     | 81 |
| (三) 制备举例 .....         | 82 |
| 四、药物的分配、释放与吸收 .....    | 84 |
| (一) 药物的分配 .....        | 84 |
| (二) 药物的释放 .....        | 84 |
| (三) 药物的吸收 .....        | 86 |
| 五、质量评价 .....           | 89 |
| (一) 乳滴粒径及其分布 .....     | 89 |

|                     |     |
|---------------------|-----|
| (二) 药物的含量 .....     | 89  |
| (三) 稳定性 .....       | 89  |
| 第四节 复乳 .....        | 93  |
| 一、概述 .....          | 93  |
| (一) 定义 .....        | 93  |
| (二) 应用进展 .....      | 93  |
| 二、复乳的形成及类型 .....    | 93  |
| 三、复乳的制备技术 .....     | 94  |
| (一) 制备条件和方法 .....   | 94  |
| (二) 影响成乳的因素 .....   | 96  |
| (三) 复乳产率的测定 .....   | 100 |
| 四、复乳的物理性质 .....     | 100 |
| (一) 流变性 .....       | 101 |
| (二) 液晶相与复合凝聚膜 ..... | 101 |
| (三) 乳滴表面的电学性质 ..... | 102 |
| (四) 稳定性 .....       | 104 |
| (五) 肝靶向性 .....      | 107 |
| 五、药物的释放 .....       | 107 |
| (一) 药物释放的理论 .....   | 107 |
| (二) 影响释放的因素 .....   | 109 |
| 六、质量评价 .....        | 113 |
| (一) 乳滴粒径及其分布 .....  | 113 |
| (二) 药物含量 .....      | 113 |
| (三) 稳定性 .....       | 113 |
| 第五节 其它 .....        | 114 |
| 一、乳剂型透明凝胶 .....     | 114 |
| 二、浓乳 .....          | 116 |
| 参考文献 .....          | 118 |
| 第四章 脂质体制备技术 .....   | 120 |
| 第一节 概述 .....        | 120 |
| 第二节 脂质体的作用特点 .....  | 121 |
| 一、脂质体剂型的特点 .....    | 121 |
| 二、脂质体的靶向性 .....     | 121 |
| (一) 被动靶向性 .....     | 121 |
| (二) 物理化学靶向性 .....   | 122 |
| (三) 主动靶向性 .....     | 122 |
| 三、脂质体的长效作用 .....    | 122 |
| 四、脂质体降低药物毒性 .....   | 123 |

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| 五、脂质体能保护被包封的药物 .....        | 123 |
| 六、脂质体的细胞亲和性与组织相容性 .....     | 123 |
| 第三节 脂质体的组成、类型和理化性质 .....    | 124 |
| 一、脂质体的组成和结构 .....           | 124 |
| 二、脂质体的类型 .....              | 126 |
| (一) 按脂质体的结构和粒径分类 .....      | 126 |
| (二) 按脂质体性能分类 .....          | 126 |
| (三) 按脂质体荷电性分类 .....         | 127 |
| (四) 按用途和给药途径分类 .....        | 127 |
| 三、脂质体的理化性质 .....            | 127 |
| (一) 相变温度 .....              | 127 |
| (二) 脂质体荷电性 .....            | 128 |
| (三) 脂质体粒径和粒度分布测量 .....      | 128 |
| 第四节 脂质体的制备方法 .....          | 129 |
| 一、薄膜法 .....                 | 129 |
| 二、逆相蒸发法 .....               | 130 |
| 三、复乳法 .....                 | 130 |
| 四、熔融法 .....                 | 131 |
| 五、注入法 .....                 | 131 |
| 六、冷冻干燥法 .....               | 132 |
| 七、pH-梯度法 .....              | 132 |
| 八、表面活性剂处理法 .....            | 133 |
| 九、离心法 .....                 | 133 |
| 十、前体脂质体法 .....              | 133 |
| 十一、钙融合法 .....               | 134 |
| 十二、加压挤出法 .....              | 134 |
| 十三、制备脂质体气雾剂 .....           | 134 |
| 十四、脂质体的分离技术 .....           | 134 |
| (一) 透析法 .....               | 134 |
| (二) 离心法 .....               | 134 |
| (三) 凝胶过滤法 .....             | 135 |
| 第五节 脂质体的稳定性研究和质量控制 .....    | 135 |
| 一、脂质体的稳定性研究 .....           | 135 |
| (一) 脂质体化学稳定性研究 .....        | 135 |
| (二) 脂质体物理稳定性研究 .....        | 136 |
| (三) 脂质体在血浆中的稳定性 .....       | 137 |
| 二、脂质体的质量评价 .....            | 137 |
| (一) 脂质体形态观察、粒径和粒度分布测定 ..... | 137 |
| (二) 主药含量测定 .....            | 137 |

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| (三) 体外释放度测定 .....           | 137 |
| (四) 药物在脂质体内包封率的测定 .....     | 137 |
| (五) 渗漏率测定 .....             | 142 |
| (六) 实例 .....                | 144 |
| 第六节 脂质体作为药物载体的应用 .....      | 147 |
| 一、抗肿瘤药物的载体 .....            | 148 |
| 二、抗寄生虫药物载体 .....            | 149 |
| 三、抗菌药物载体 .....              | 149 |
| 四、激素类药物载体 .....             | 150 |
| 五、酶的载体 .....                | 150 |
| 六、作为解毒剂的载体 .....            | 151 |
| 七、作为免疫激活剂、抗肿瘤转移 .....       | 151 |
| 八、抗结核药物的载体 .....            | 151 |
| 九、在遗传工程中应用 .....            | 151 |
| 十、作为基因治疗药物的载体 .....         | 151 |
| 十一、其它方面 .....               | 152 |
| 第七节 脂质体的作用机制和给药途径 .....     | 152 |
| 一、脂质体与细胞的相互作用 .....         | 152 |
| 二、脂质体的给药途径 .....            | 153 |
| (一) 静脉注射 .....              | 153 |
| (二) 肌内注射和皮下注射 .....         | 153 |
| (三) 口服给药 .....              | 153 |
| (四) 眼内给药 .....              | 154 |
| (五) 肺部给药 .....              | 154 |
| (六) 外用包括皮肤给药 .....          | 154 |
| 第八节 脂质体的体内分布和提高靶向性的途径 ..... | 155 |
| 一、体内分布试验 .....              | 155 |
| 二、改变药物的动力学性质和组织分布 .....     | 155 |
| 三、提高脂质体靶向性途径 .....          | 155 |
| (一) 脂质体膜表面上结合特异性成分 .....    | 155 |
| (二) 热敏脂质体 .....             | 157 |
| (三) pH 敏感脂质体 .....          | 157 |
| 第九节 脂质体研究的新动向 .....         | 158 |
| 一、十几个脂质体产品已投入临床和上市 .....    | 158 |
| (一) 阿霉素脂质体的药理临床研究结果 .....   | 158 |
| (二) 进行临床的其它脂质体制剂 .....      | 160 |
| 二、脂质体作为基因工程载体的研究 .....      | 161 |
| (一) 运载核酸至动物细胞 .....         | 161 |
| (二) 运载核酸至植物细胞中 .....        | 163 |



|                              |            |
|------------------------------|------------|
| (三) 脂质体及其类似物在基因治疗中的应用 .....  | 163        |
| 三、脂质体作为生物技术医药产品新剂型研究 .....   | 164        |
| 四、血红蛋白脂质体作为人造血液代用品的研究 .....  | 166        |
| 五、脂质体在心血管疾病诊断和治疗中的应用 .....   | 167        |
| 六、脂质体作为眼科给药载体的研究 .....       | 170        |
| (一) 脂质体作为眼用药物载体的特点 .....     | 170        |
| (二) 脂质体在眼内的代谢研究 .....        | 171        |
| 七、脂质体用于经皮吸收治疗系统 .....        | 172        |
| (一) 脂质体用于经皮吸收实验研究 .....      | 172        |
| (二) 脂质体用于透皮吸收新进展 .....       | 173        |
| 八、脂质体作为肺内控释给药系统的研究 .....     | 176        |
| 九、包封天然药物有效成分的脂质体研究 .....     | 178        |
| 十、改造脂质体研制新型脂质体 .....         | 179        |
| (一) 温度敏感脂质体 .....            | 179        |
| (二) pH 敏感脂质体 .....           | 179        |
| (三) S-脂质体与 PEGs 脂质体 .....    | 180        |
| (四) 光敏感脂质体 .....             | 181        |
| (五) 前体脂质体 .....              | 181        |
| (六) 聚合膜脂质体 .....             | 182        |
| (七) 免疫脂质体 .....              | 182        |
| (八) 掺入糖脂的脂质体 .....           | 183        |
| (九) 磁性脂质体 .....              | 183        |
| (十) 声振波敏感脂质体 .....           | 183        |
| (十一) 纳米脂质体 .....             | 183        |
| (十二) 靶敏感脂质体 .....            | 184        |
| (十三) 空间稳定免疫脂质体 .....         | 184        |
| 参考文献 .....                   | 185        |
| <b>第五章 微囊与微球制备技术 .....</b>   | <b>187</b> |
| <b>第一节 概述 .....</b>          | <b>187</b> |
| 一、分类与应用特点 .....              | 187        |
| 二、药物微囊化进展 .....              | 188        |
| 三、常用的载体材料 .....              | 189        |
| (一) 天然高分子材料 .....            | 189        |
| (二) 半合成高分子材料 .....           | 190        |
| (三) 合成高分子材料 .....            | 190        |
| <b>第二节 相分离法制备微囊与微球 .....</b> | <b>194</b> |
| 一、分类、基本原理及工艺 .....           | 194        |
| (一) 分类 .....                 | 194        |

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| (二) 基本原理 .....              | 194 |
| (三) 工艺 .....                | 196 |
| 二、单凝聚法 .....                | 196 |
| (一) 制备工艺中的界面张力与附着力 .....    | 196 |
| (二) 明胶为囊材 .....             | 198 |
| (三) 纤维酯法酯为囊材 .....          | 203 |
| (四) 羧甲基纤维素为囊材 .....         | 203 |
| (五) 海藻酸盐为囊材 .....           | 203 |
| 三、复凝聚法 .....                | 204 |
| (一) 明胶-阿拉伯胶微囊 .....         | 204 |
| (二) 壳聚糖-海藻酸盐微囊 .....        | 205 |
| (三) 葡聚糖微球 .....             | 206 |
| (四) 其它 .....                | 207 |
| 四、溶剂-非溶剂法 .....             | 207 |
| (一) 相图 .....                | 208 |
| (二) 应用实例 .....              | 208 |
| (三) 附加剂聚异丁烯的作用 .....        | 211 |
| 五、改变温度法 .....               | 212 |
| (一) 温度-组成图 .....            | 212 |
| (二) 乙基纤维素微球 .....           | 213 |
| (三) 白蛋白微球 .....             | 213 |
| (四) 聚合酸酐微球 .....            | 215 |
| 六、超临界流体法 .....              | 216 |
| 第三节 液中干燥法 .....             | 217 |
| 一、概述 .....                  | 217 |
| 二、物质转移过程 .....              | 219 |
| 三、工艺影响因素 .....              | 219 |
| (一) 共同的影响因素 .....           | 219 |
| (二) 应用 O/W 型乳状液的影响因素 .....  | 220 |
| (三) 应用 O/O 型乳状液的影响因素 .....  | 221 |
| (四) 应用 W/O/W 型复乳的影响因素 ..... | 222 |
| 四、液中干燥法中的聚酯微囊、微球 .....      | 223 |
| (一) 形态 .....                | 223 |
| (二) 固态药物的结构 .....           | 224 |
| (三) 聚酯微囊或微球的释药特性 .....      | 224 |
| (四) 聚酯微囊或微球的降解 .....        | 226 |
| 五、液中干燥法中的聚合酸酐微球 .....       | 226 |
| (一) 聚合酸酐的性质 .....           | 226 |
| (二) 聚合酸酐微球的释药和降解 .....      | 226 |

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| (三) 体内试验 .....              | 227 |
| 六、实例 .....                  | 228 |
| (一) 应用 W/O 型乳状液 .....       | 228 |
| (二) 应用 O/W 型乳状液 .....       | 229 |
| (三) 应用 O/O 型乳状液 .....       | 237 |
| (四) 应用 W/O/W 型复乳 .....      | 238 |
| 第四节 喷雾干燥法 .....             | 240 |
| 一、原理 .....                  | 241 |
| 二、微囊或微球的粒径 .....            | 241 |
| 三、囊心物的质量要求 .....            | 242 |
| 四、设计微囊化处方的原则 .....          | 242 |
| (一) 聚合物材料 .....             | 242 |
| (二) 增塑剂 .....               | 243 |
| (三) 溶剂 .....                | 243 |
| (四) 隔离膜 .....               | 244 |
| (五) 缓释剂 .....               | 244 |
| (六) 抗聚集与粘连 .....            | 244 |
| (七) 附加剂 .....               | 244 |
| 五、设备的部件及工艺条件的优化 .....       | 246 |
| (一) 空气流 .....               | 246 |
| (二) 喷枪 .....                | 246 |
| (三) 喷雾速率 .....              | 247 |
| (四) 温度与湿度 .....             | 247 |
| (五) 抗粘剂的应用 .....            | 247 |
| (六) 实例 .....                | 248 |
| 六、喷雾干燥-热变性法制备白蛋白微球或微囊 ..... | 249 |
| (一) 原理 .....                | 249 |
| (二) 应用 .....                | 249 |
| 第五节 缩聚法 .....               | 250 |
| 一、乳化交联法 .....               | 250 |
| (一) 蛋白微囊或微球 .....           | 250 |
| (二) 聚乙烯醇微球 .....            | 251 |
| 二、界面缩聚法 .....               | 251 |
| (一) 二胺或亚胺缩聚法 .....          | 251 |
| (二) 蛋白质缩聚法 .....            | 252 |
| (三) 异氰酸酯缩聚法 .....           | 252 |
| (四) 界面薄膜缩聚法 .....           | 253 |
| (五) 界面中和法 .....             | 253 |
| 三、辐射交联法 .....               | 253 |