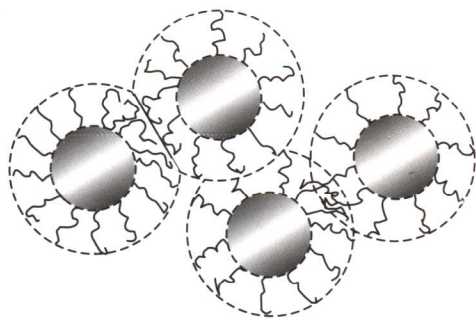


应用胶体科学系列

药学中的 胶体化学

侯新朴 武凤兰 刘艳 编著



Chemical Industry Press



化学工业出版社
化学与应用化学出版中心

应 用 胶 体 科 学 系 列

药学中的 胶体化学

侯新朴 武凤兰 刘 艳 编著



化学工业出版社

化学与应用化学出版中心

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

药 学 中 的 胶 体 化 学 / 侯 新 朴, 武 凤 兰, 刘 艳 编 著.
北 京: 化 学 工 业 出 版 社, 2006.2

(应用胶体科学系列)

ISBN 7-5025-7870-6

I. 药… II. ①侯…②武…③刘… III. 药 物 化
学: 胶 体 化 学 IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 132517 号

应用胶体科学系列

药 学 中 的 胶 体 化 学

侯新朴 武凤兰 刘 艳 编 著

责任编辑: 叶 露 傅四周

责任校对: 陈 静

封面设计: 关 飞

*

化 学 工 业 出 版 社 出 版 发 行

化学与应用化学出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

购书咨询: (010) 64982530

(010) 64918013

购书传真: (010) 64982630

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京市彩桥印刷有限责任公司印装

开本 850mm×1168mm 1/32 印张 14 $\frac{3}{4}$ 字数 381 千字

2006 年 1 月第 1 版 2006 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-7870-6

定 价: 36.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

前 言

胶体化学是研究从宏观物体到微观粒子的过渡世界的科学,是物理化学的分支。随着纳米技术和两亲性分子研究的深入,胶体化学取得突飞猛进的发展,在各应用领域结出丰硕的成果。要实现药物在人体中安全、有效,进而达到定时、定量、定位的控制药物的作用,必须将药物制成特定的分散体系方能实现。当前,药学中的新材料、新技术日新月异,为药学事业展现美好的发展前景,而胶体化学起到了基础理论支撑的作用。

本书为《应用胶体科学系列》图书之一,着重介绍胶体化学在药学中的应用。本书是在北京大学药学院研究生课程“物理药学”基础上,结合作者多年科研工作的积累,将胶体化学的基本原理与药学实践相结合,帮助读者在药学专业实践中合理应用胶体化学知识,期望发挥引导和桥梁作用。本书有以下特点。①在系统介绍胶体化学内容的基础上,将内容适当拓展,包括分子分散体系至粗分散体系较宽的范围,涉及物质状态、溶液和胶体分散体系。以热力学、表面化学为宏观理论基础,并简介分子之间相互作用力,以利于从微观角度进一步理解分散体系的性质。②结合药学实际,如应用较多的药用高分子、不同给药途径所涉及的新剂型等。③注意现代药学对基础理论的需求,20年来,纳米技术在药学中受到广泛重视,本书不局限于某种纳米剂型的制备过程,而是尽可能从基本原理上阐述,如脂质体作为新型给药系统,其制备方法多达十余种,本书从磷脂的基本性质(如相转变、聚集状态)入手,扼要介绍,有利于更深层次的理解。④重视专业英语,除给出专业英语词汇外,同时还给出英文标题,以帮助读者熟悉和掌握。本书共分为12章,侯新朴教授撰写绪论,

第1、2、3、7、8、9章；武凤兰教授撰写第10、11、12章；刘艳副教授撰写第4、5、6章。

限于时间和水平，本书可能有错误和不当之处，敬请读者不吝指正。

编者

2005年10月

目 录

0	绪论	1
1	物质的状态	7
2	溶解度	33
3	扩散	53
4	界面性质	71
5	胶体的性质	111
6	药用表面活性剂	171
7	乳剂	219
8	脂质体	243
9	微粉学	271
10	药用高分子材料	285
11	微粒分散给药技术	325
12	不同给药途径的药物传递系统	375

0 绪论

(Introduction)

0.1 分散体系分类 (Classification of Dispersion Systems)	2
0.1.1 按聚集状态分类 (Classification according to matter states) ...	2
0.1.2 按分散相粒子大小分类 (Classification according to particle size)	3
0.2 胶体化学与药剂学 (Colloidal Chemistry and Pharmaceutics)	4
0.2.1 制剂工艺的理论基础 (Fundamentals of preparation process)	4
0.2.2 制剂质量控制的基础 (Control of preparation quality)	5
0.2.3 药物分散状态与疗效 (Dispersed system and therapeutic efficiency)	5
参考文献	6

胶体分散体 (colloidal dispersion) 是指质点至少在一维方向上, 大小在 $1\text{nm}\sim 1\mu\text{m}$ 间的分散体系。胶体的重要特征是分散相和分散介质之间有巨大的相界面, 有大的界面吉布斯能, 也就存在界面吉布斯能自发降低的趋势, 从而产生各种界面现象。因而, 胶体化学与界面化学密不可分, 胶体化学侧重于胶体质点所具有的性质 (如运动学、光学、电学、流变学等性质), 而界面化学则侧重于界面的特征。

胶体质点是在宏观大块物质与微观基本粒子 (分子、原子) 之间的、长期“被遗忘尺寸的世界”。但 20 年来, 超微胶体粒子 (纳米粒、微米粒) 和薄膜表现出的不寻常的“量子尺寸效应”和奇异的性质。如两亲性磷脂小分子聚集成双分子泡囊, 构成生物体的最小单元——细胞的基本结构, 表面呈现极性, 层内为非极性, 提供生物体对物质、信息传递的独特微环境, 这是磷脂分子单体所不具备的。在生命科学、环境科学、材料科学等 21 世纪新学科领域中, 尺度问题均可突显, 为胶体化学开创了新领域, 使其焕发青春。

0.1 分散体系分类 (Classification of Dispersion Systems)

0.1.1 按聚集状态分类 (Classification according to matter states)

将被分散的物质称为分散相 (dispersed phase), 与之接触的连续相称为分散介质 (dispersion media)。分散体系可按分散相与

分散介质的聚集状态分类, 见表 0-1。药物中常见的不同剂型, 属于不同的分散体系, 也表示于表 0-1 括号内。

表 0-1 按聚集状态分类的分散体系

分散相	分散介质			
	气(g)		液(l)	固(s)
	气(g)		泡沫(泡腾剂)	沸石
	液(l)	气溶胶(气雾剂)	乳状液(乳剂)	珍珠
	固(s)	气溶胶	悬浮液(混悬剂)	合金(粉剂、颗粒剂)

从表 0-1 可以看出, 除去分散相与分散介质都是气体不能构成分散体系外, 共有 8 种不同聚集状态的分散体系。

0.1.2 按分散相粒子大小分类 (Classification according to particle size)

依分散相粒子大小, 对分散体系进行分类, 见表 0-2。

表 0-2 按分散相粒子大小分类的分散体系

分散相粒子大小	分散体系类型
胶体分散体系 平均粒径 $10^{-7} \sim 10^{-9} \text{ m}$	不可逆胶体: 溶胶、超细微粒胶体 可逆胶体: 大分子溶液 缔合胶体: 分子有序聚集体(胶团、微乳、单分子膜、泡囊等)
粗分散体系 平均粒径 $> 10^{-7} \text{ m}$	乳状液 悬浮液

0.1.2.1 不可逆胶体

分散相与分散介质间有相界面存在, 是热力学不稳定体系, 如 $\text{Fe}(\text{OH})_3$ 溶胶、金溶胶等, 这类胶体的稳定是暂时的, 长时间放置胶体粒子最终会沉淀出来, 若将沉淀再分散于水介质中, 不能再得到溶胶, 由此称为不可逆胶体。在不可逆胶体中, 近十多年来, 经典的溶胶研究逐渐减少, 而超细微粒胶体研究独树一帜, 可研制出不同大小(纳米级至微米级)、各种形状(球、棒、管等)的胶体分散微粒, 构成当前琳琅满目的纳米材料、微米材料。

0.1.2.2 可逆胶体

大分子溶液是分子分散的均相的热力学稳定体系, 如琼脂多

糖水溶液，浓缩可得到干琼脂；加水经溶胀、溶解，可重新形成琼脂多糖水溶液，因此称其为可逆胶体。由于其分子大小符合胶体质点的范围，所以大分子溶液与胶体溶液有许多相似的性质，如动力性质、光学性质、流变性质等。这些性质往往只与质点的大小、形状有关，与是均相体系还是多相体系的关系不大。蛋白质、核酸、多糖等大分子水溶液与小分子的相互作用，在生物环境中结构与功能关系等，是生命科学的核心问题，为此受到人们极大的关注，近年来，相关的研究取得了长足的发展。

0.1.2.3 缔合胶体

表面活性剂在几十年来有很大的发展，这类两亲性分子在界面上发生定向吸附，在溶液中自相缔合，聚集成胶团，称为缔合胶体。缔合胶体涉及单分子膜、双层脂膜、泡囊、脂质体等，统称为分子有序聚集体。分子有序聚集体应用于生物膜最佳模型，可为膜催化反应研究提供理想的微环境，导致新科学“膜模拟化学”的形成，缔合胶体的应用，更是日新月异。

0.2 胶体化学与药剂学 (Colloidal Chemistry and Pharmaceutics)

药物依其理化性质、药理作用、给药途径的需要，而制成不同的药物剂型，如口服给药的片剂、胶囊剂；注射给药的溶液剂、乳剂；黏膜给药的软膏剂、膜剂、气雾剂等。研究药物的剂型、处方设计、制备工艺、质量控制、体内吸收、分布、代谢及药效等的学科称之为药剂学。从胶体化学观点看，不同的剂型是不同的分散体系，因此，药剂学与胶体化学有密切的联系。

0.2.1 制剂工艺的理论基础 (Fundamentals of preparation process)

药物制剂有几个发展过程：第一代制剂——药物经简单加工，供口服与外用的膏、丹、丸、散等；第二代制剂——建立在机械化、自动化大生产基础上的片剂、注射剂、胶囊剂、气雾剂等；

第三代制剂——药物自制剂中按一定规律，缓慢地恒速释放，以克服频繁给药而产生血药浓度的波动，称其为缓控释制剂；第四代制剂——药物浓集于病变部位，以提高疗效和降低全身毒副作用，称其为靶向制剂。无论是第一代、第二代的普通制剂，还是利用纳米技术和微米技术发展的第三代、第四代新制剂，都应使其满足人们合理、安全、有效的用药要求。在制剂工艺方面，胶体化学理论具有重要的指导意义。

0. 2. 2 制剂质量控制的基础 (Control of preparation quality)

药物剂型涉及多相分散体系，为了克服大表面积、高表面能所带来的不稳定因素，采取的有效措施主要体现在以下三个方面。①处方筛选：表面活性剂、电解质、高分子等辅料选择。②制备工艺：如粉体的粒度与流动性，在高速运转的打片机或胶囊机上，需要保证每单位制剂的药量准确，以使片重差异符合要求。③贮存条件：在贮存中药物本身降解的化学稳定性，分散体系物理状态变化的物理稳定性以及微生物生长的生物稳定性，使有效药物质量得以保证。

随生物工程制药的发展，蛋白类、多肽类的药物不断地出现，其特点是分子量大，药效强，但稳定性差，生物制剂面临着新的挑战，对其研制往往需要采用纳米技术和新材料，并应以胶体化学为理论指导。

0. 2. 3 药物分散状态与疗效 (Dispersed system and therapeutic efficiency)

0. 2. 3. 1 调节药物吸收速度

药物分散状态不同，药物吸收速度也不同，对于液体制剂，吸收速度顺序为：溶液剂>乳剂>悬浮剂；对于固体制剂，吸收速度顺序为：胶囊剂>片剂>丸剂。按疾病的需要，可选择不同的药物制剂，以调节药物吸收速度，如心血管疾病、糖尿病等慢性疾病需要长期用药，尤其是胰岛素的注射给病人造成很大痛苦，若制成纳米制剂、微米制剂，可达到长期缓慢、控制释放给药的目的；癌症用药，由于药物对正常细胞也具有强杀伤作用，毒性、

副作用都很强，所以宜制成靶向给药系统，以利于富集于癌变部位，提高疗效，降低毒副作用。

0.2.3.2 改变体内分布

近 30 年发展起来的药物载体——脂质体具有人工细胞结构，静脉注射后，泡囊粒径不同，在体内分布部位也不同。大于 $3\mu\text{m}$ 的脂质体，在循环中被肺截留；大的脂质体缺乏血管通透性，不能通过肝血管的狄氏间隙，易在肝脾蓄积；小于 150nm 的脂质体可减少肝脾的摄取。因此，作为药物载体的应用，脂质体的大小范围一般严格控制在 $0.1\sim 0.4\mu\text{m}$ 之间。

参 考 文 献

- 1 王夔. 新层次上的化学. 香港化学, 1999, 1: 9
- 2 陈佳洱, 吴述尧. 物理化学主要分支学科发展状况. 见: 自然科学学科发展战略调研报告. 物理化学分册. 北京: 科学出版社, 1993
- 3 Yasushi Sato, et al. Effect of dose and vesicle size on pharmacokinetics of liposomes. Chem Pharm Bull, 1986, 34 (10): 4244

1 物质的状态

(States of Matter)

1.1 分子间力与势能曲线	
(Forces Between Molecules and Curve of Potential Energy)	9
1.1.1 范德华力 (van der Waals' force)	10
1.1.2 势能曲线 (Curve of potential energy)	11
1.1.3 氢键 (Hydrogen bonds)	12
1.2 分子间力与物理性质	
(Forces Between Molecules and Physical Properties)	13
1.2.1 与沸点、熔点的关系 (Boiling point and melting point)	13
1.2.2 与溶解度的关系 (Solubility)	14
1.3 气态 (Gases)	15
1.3.1 理想气体 (Ideal gas)	15
1.3.2 气体分子运动论 (Kinetic theory of gas)	15
1.3.3 真实气体 (Real gas)	16
1.3.4 气雾剂 (Aerosol)	18
1.4 液体 (Liquids)	20
1.4.1 气体的液化 (Liquifaction of gases)	20
1.4.2 液态学说 (Theory of liquid)	22
1.4.3 水的结构 (Structure of water)	23
1.5 固体 (Solids)	25
1.5.1 晶体、非晶体 (Crystal and non-crystal)	25
1.5.2 晶系 (Crystal class)	26

1. 5. 3 多晶型 (Polymorphism)	28
1. 6 液晶态 (Liquid Crystal State)	28
1. 6. 1 热致液晶 (Thermotropic liquid crystals)	28
1. 6. 2 溶致液晶 (Lyotropic liquid crystals)	29
参考文献	31

物质的气态、液态和固态统称为聚集状态。每种物质依外界条件（如温度、压力）的不同而处于某一状态。物质的聚集状态不同，所表现的性质也不同。气态物质的分子处于强烈、快速的运动之中，呈现紊乱、不断改变方向的运动方式，分子间、分子与器壁间频繁地碰撞，故而在某一温度下，表现出一定的压力，占有较大的体积。当气体冷却时，气体以热的形式失去一定动能，因此气体分子的运动速度下降。若施压力于气体，则气体将凝聚为液态，液态占有较气态小得多的体积。若温度进一步下降，则液态可转变为固态。

掌握物质的性质和物质变化的规律，对药学工作者来说是十分重要的。本章将从物质在不同聚集状态下的结构特征的角度，阐明物质在该状态下的性质及状态间的关系。

1.1 分子间力与势能曲线 (Forces Between Molecules and Curve of Potential Energy)

物质分子能以气、液、固聚集状态存在，说明分子间必然存在相互作用力。内聚力 (cohesion) 是相同分子间的吸引力，黏附力 (adhesion) 是不同物质分子间的吸引力，都表现为分子间力。了解分子间相互作用力，不仅对理解气、液、固的性质是重要的，而且对掌握界面现象，如悬浮剂的絮凝、乳剂的稳定性都是重要的。对于物质不同聚集状态，若从微观考察，最基本问题是分子

间的相互作用,不同结构分子有不同类型的分子间相互作用,从而决定其聚集状态和特征。

当前对分子间相互作用力的认识远非完全,只通过建立一些理想模型,才能得出定量结果,在一般情况下,无论是定性结论还是半定量结论,在理论和实际应用上都是十分有益的。

1. 1. 1 范德华力 (van der Waals' force)

当分子非常靠近时,产生分子间的吸引力称为范德华力,其吸引能与距离 6 次方成反比,随距离加大很快衰减。范德华力分三类。

1. 1. 1. 1 偶极-偶极间定向力

偶极-偶极间定向力是发生在具有永久偶极分子之间的吸引力,偶极间的定向力被热产生的紊乱运动所抵消,所以定向力对温度和距离都是敏感的。一对偶极分子间相互作用势能的平均值为:

$$u = -\frac{2\mu_1^2\mu_2^2}{3kTr^6} \quad (1-1)$$

式中, μ_1 、 μ_2 分别为两种分子的永久偶极矩; r 为永久偶极分子间距离; k 为玻兹曼常数。

1. 1. 1. 2 偶极-诱导偶极间诱导力

非极性分子的正负电荷中心是重合的,但在外电场的作用下,正负电荷中心向相反方向移动,分子被诱导产生偶极,即诱导偶极;如将外电场移去,诱导偶极自行消失。诱导偶极矩 μ 与电场强度 E 成正比:

$$\mu = \alpha E$$

比例常数 α 为极化率,它是分子中电子云在外电场作用下变形能力的度量,具有体积的量纲。通常,分子中电子云越大、扩散越大,其极化率也越大。诱导力既可发生在极性与非极性分子之间,也可发生在极性分子间。分子间诱导作用势能为:

$$u = \frac{\alpha_1\mu_1^2 + \alpha_2\mu_2^2}{r^6} \quad (1-2)$$

式中, α_1 、 α_2 和 μ_1 、 μ_2 分别表示分子 (1)、(2) 的极化率和永久偶极矩。注意式 (1-2) 与式 (1-1) 不同, 它与温度无关, 这是因为诱导偶极矩产生于瞬间, 对分子热运动不敏感。

1. 1. 1. 3 诱导偶极-诱导偶极间色散力

非极性分子如氢、氦、甲烷等也能被凝结, 说明即使两非极性分子间也存在吸引力。通常所说的氦电子云的电荷密度是球形对称的, 这是指在一段时间内的平均值, 但在某一瞬间, 由于分子的碰撞, 故使得电子云不同程度地偏离球形对称, 由此, 瞬间引起暂时偶极仍能对相邻分子产生诱导偶极。这样就产生了相互吸引, 这种吸引力称为色散力。色散力不仅发生在非极性分子之间, 也发生在极性分子间, 以及极性分子与非极性分子之间, 它是普遍存在的。色散力是弱的分子间引力, 如氦的沸点为 4K, 这说明在液态氦中, 使分子联系在一起的力是很弱的。然而对有高度极化率的分子, 色散力有时甚至大于定向力、诱导力。不同分子间色散相互作用势能为:

$$u = -\frac{3}{2} \left(\frac{\alpha_1 \alpha_2}{r^6} \right) \cdot \left(\frac{I_1 I_2}{I_1 + I_2} \right) \quad (1-3)$$

式中, I_1 、 I_2 表示分子 (1)、(2) 的电离能, 其余的符号与式 (1-2) 相同。

1. 1. 2 势能曲线 (Curve of potential energy)

分子间的定向力、诱导力、色散力是分子间引力的三个主要组成部分, 对具有偶极矩 μ 、极化率 α 和电离能 I 的同种分子来说, 三种相互吸引能之和为:

$$u_{\text{吸引}} = -\frac{1}{r^6} \left(\frac{2\mu^4}{3kT} + 2\alpha\mu^2 + \frac{3}{4}\alpha^2 I \right)$$

常简化为:

$$u_{\text{吸引}} = -\frac{A}{r^6} \quad (1-4)$$

上述三种相互作用均为负值, 即表现为吸引力, 都与分子间距离的 6 次方成反比。除少数的极性分子之外, 对于大多数