

生物黏附药物传输系统

——基本原理、新方法及其进展

Bioadhesive Drug Delivery Systems

Fundamentals, Novel Approaches,
and Development

[美] E. 马西威兹

Edith Mathiowitz

[美] D. E. 奇切林三世 编著

Donald E. Chickering III

[德] C. -M. 莱尔

Claus-Michael Lehr

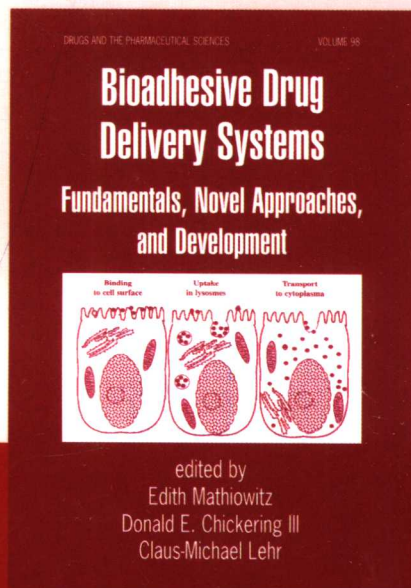
孙志杰 译

Chemical Industry Press



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心



生物黏附药物传输系统

——基本原理、新方法及其进展

[美] E. 马西威兹

[美] D. E. 奇切林三世 编著

[德] C.-M. 莱尔

孙志杰 译



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

生物黏附药物传输系统——基本原理、新方法及其进展/[美]马西威兹(Mathiowitz, E.), [美]奇切林三世(Chickering, D. E.), [德]莱尔(Lehr, C.-M.) 编著; 孙志杰译. —北京: 化学工业出版社, 2005.10

书名原文: Bioadhesive Drug Delivery Systems: Fundamentals, Novel Approaches, and Development
ISBN 7-5025-7137-X

I. 生… II. ①马…②奇…③莱…④孙… III. 胶黏剂 IV. TQ437

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 051534 号

Bioadhesive Drug Delivery Systems: Fundamentals, Novel Approaches, and Development/Edited by Edith Mathiowitz, Donald E. Chickering III, Claus-Michael Lehr

ISBN 0-8247-1995-6

Copyright©1999 by Marcel Dekker, Inc. All rights reserved.

Authorized translation from the English language edition published by Marcel Dekker, Inc.

本书中文简体字版由 Marcel Dekker 出版公司授权化学工业出版社独家出版发行。
未经许可, 不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

北京市版权局著作权合同登记号: 01-2004-0438

生物黏附药物传输系统

——基本原理、新方法及其进展

[美] E. 马西威兹

[美] D. E. 奇切林三世 编著

[德] C.-M. 莱尔

孙志杰 译

责任编辑: 丁尚林

文字编辑: 焦欣渝

责任校对: 顾淑云 李 军

封面设计: 关 飞

*

化学工业出版社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(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

北京云浩印刷有限责任公司印刷

三河市东柳装订厂装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 23½ 字数 582 千字

2006 年 1 月第 1 版 2006 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-7137-X

定 价: 60.00 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

内 容 提 要

本书内容分四大部分：生物黏附的基本原理；生物黏附交互作用的评价方法；生物黏附药物传输系统设计的新概念和新策略；生物黏附药物传输系统开发的议题：产品及临床试验。本书从生物黏附技术的各个方面以及相关的思考角度进行介绍，包括发展新的生物可控释放系统，先介绍基本的相关理论，同时介绍一些著名的实例。本书的中心问题是探讨生物黏附的基本机理，以及如何在此基础上发展用于药物释放的可工程应用的生物载体。

本书适于从事胶黏剂研发的工程技术人员，生物与医药领域技术人员参考，对相关专业的教师、研究生及本科生也有重要参考价值。

译者序

高分子材料科学与技术的迅猛发展为人類提供了性能优异、用途广泛的一大类材料，而药用高分子材料是现代药物制剂中协助主药产生特殊功能的一类材料，如控缓释、靶向黏附等。药用生物材料是材料科学与药剂学边缘交叉新学科，宗旨是根据现代药剂学不同剂型的要求，遵循材料学的固有规律而设计、研制、开发药用新材料，以满足新剂型的功能要求。

近年来随着现代药剂学与生物高分子材料的发展，国际上出现了一大批药物新剂型、新制剂，同时也推动了药用生物材料向着多品种、多规格、多型号的方向发展。我国药用材料的研究、开发、生产也取得了很大发展，特别是一些大专院校、研究院所在实验室研究方面能跟踪世界前沿，合成出许多药用生物材料，但与发达国家存在较大差距。目前国内关于生物高分子材料的论著较少，本书对材料科学与药剂学科技工作者及大专院校相关专业师生都有重要参考价值，希望读者从本书中能发现交叉学科的信息，开拓新的研究方向和课题。高分子材料学与药剂学有机联系既可为材料工作者指明研究方向，又可为药剂工作者提供新的设计思路，同时弥补我国在该领域研究工作的空白或不足，在提高中国生物技术应用水平、开发新材料、增进人民健康等方面起到良好作用。

本书由 50 多位国际著名专家完成，全书分为 4 部分：一是生物黏附的基本原理，包括机械和化学联结、聚合物-黏液交互作用、聚合物水化及黏液流变学，并讨论了黏液、蛋白质、细胞黏液分子的生物化学特性；二是生物黏附交互作用的评价方法，专门讨论了这一方面的新型测试系统；三是生物黏附药物传输系统设计的新概念和新策略，重点讨论了中介生物黏附载体及其药物传输、抗体的渗透和扩散等问题；四是生物黏附药物传输系统开发的议题：产品及临床试验。

本书原文曾作为译者讲授的《树脂基体配合胶接原理》课程的参考书之一，学习该课程的部分硕士生对原书进行了初步翻译。在此基础上，博士生贺成红、李玉彬、赵卫娟、王明超等重新进行了校译，中国科学院生物物理研究所韩璐等对某些专用术语提出了宝贵的修改意见，孙志杰对全书译文进行了订正。

译者力求译文的正确表述，并尽可能保持原著风格，但由于知识面和水平有限，对本书涉及的专业内容并不是十分熟悉。此外，由于某些材料名称和一些新的专业术语在国内尚无统一译名，本书中或沿用原著的文字表达或按译者的理解表述，译文中恐有疏漏和不确切的地方，恳切希望读者指正。

本书翻译出版得到化学工业出版社的鼓励与大力支持，并参考了国内相关专家的文献资料，同时得到张佐光教授、张大兴高级工程师及魏丽同志的指导和帮助，对他们一并表示感谢。

译者

2005. 9. 25

前言

编写本书的目的在于能提供一本关于生物胶黏剂的综合性参考书，其内容涵盖生物胶黏剂基本概念、生物胶黏剂材料表征方法、用于改进药物传输或促进药物吸收的新型生物设计方法，以及关于临床应用药物发展实际课题等方面。尽管研究生物胶黏剂的目的是出于市场的考虑，但最重要的还是在于理解包括黏附机理、生物交互作用和生物黏附载体实际应用在内的一些基本概念。编辑此书的目的并不是解决如何将产品投入市场，也不是提供一个“魔幻的公式”来降低生产成本，我们的目的是将设计、评估和制造生物黏附材料的奇妙的可能性展现给研究者、学生以及工程技术人员。一些学者可能认为这本书对于他们熟悉这个领域是个非常好的开始，另一些学者也可能从中找到一些研发或表征新型生物胶黏剂的新思路。

本书分为四个部分：①生物黏附的基本原理；②生物黏附交互作用的评价方法；③生物黏附药物传输系统设计的新概念和新策略；④生物黏附药物传输系统开发的议题：产品及临床试验。每章都围绕一个关于研究人员的新发现或新想法的主题展开，并且包含了该主题相关文献评论。

第一部分：生物黏附的基本原理。回顾了包括生物黏附的物理化学和生物学方面的基本原理。这里将讨论最新的用于描述黏附交互作用和解释生物黏附联结的相关作用力的原理和概念。本篇涵盖了机械和化学联结，聚合物-黏液交互作用，生物黏附中表面能的影响，聚合物水化和水的运动的作用以及黏液流变学。此外，也讨论了有助于理解生物黏附的靶组织解剖学和生理学以及分子和细胞内的作用机制。并有专门章节讨论黏液、蛋白质、细胞黏液分子的生物化学特性，以及二维或三维表面的细胞交互作用。

第二部分：生物黏附交互作用的评价方法，主要解释一些比较常见的生物黏附分析方法，这些方法是由一些传统材料测试方法发展而来的。本篇讨论专门为评价生物设定方面的黏附交互作用而设计的新型系统。这些主题包括微量天平的运用，传感器的磁力，原子力显微镜的运用，分子数量级的黏附作用的直接测量，以及细胞与细胞间交互作用的检测方法。

第三部分：生物黏附药物传输系统设计的新概念和新策略，突出生物胶黏剂作为药物载体的可能性及其目的。我们将讨论延长停留时间的影响，减少界面界限，以及细胞的交互作用。这里主要讨论中介生物黏附载体，生物黏附载体的药物传输，抗体的渗透与扩散，以及目标为凝血素的媒介物。

第四部分：生物黏附药物传输系统开发的议题：产品及临床试验，讨论一个在以前任一生物胶黏剂著作中不曾讨论过的领域。这部分的目的是举例说明生物黏附的临床应用。本篇提供了一些应用以生物黏附载体为材料的传输系统，如阴道、鼻腔、口腔、眼睛及皮肤传输系统。本篇也涉及产品发展、临床试验及成果等方面的议题。

本书分为四个部分，希望能将研发生物黏附控释系统所涉及的方方面面、种种思路介绍给读者，从基于基本理论的纯粹的科学概念到专业应用的重要实例。生物胶黏剂聚合物对许多药剂具有载体特性，它们可以黏附在皮肤或任何黏膜组织（存在于眼睛及口腔中、泌尿系统、呼吸系统及胃肠道中）上。这些材料可以增强被释放药剂的定位能力，提高药物的局部

生物利用率，减少不利的系统影响，以及促进药物的吸收与传输。生物胶黏剂的使用使得利用现有化合物再合成新型且适用的产品同时又能降低整体的研发成本成为可能。本书的中心问题是探讨生物胶黏剂的基本机理，以及如何在此基础上发展可工程应用的药物释放生物黏附载体。

E. 马西威兹

D. E. 奇切林三世

C. -M. 莱尔

目 录

I 生物黏附的基本原理.....	1
1 生物黏附的定义、机制和理论	3
1.1 生物黏附与黏液黏附	3
1.2 生物黏附机制	3
1.3 生物黏附理论	4
参考文献.....	7
2 黏液黏附中水运动与聚合物水合的作用机制	9
2.1 引言	9
2.2 水凝胶水合作用机理.....	12
2.3 凝胶体水合作用及黏液黏附中黏液脱水的证据.....	12
2.4 结论.....	14
参考文献	15
3 聚合物水凝胶黏液黏附特性的流变学解释	16
3.1 引言.....	16
3.2 用于解释黏液黏附作用的流变学方法的理论基础.....	16
3.3 评估聚合物-黏蛋白交互作用的流变方法	18
3.4 流变与拉伸试验的比较.....	22
3.5 流变交互作用：实验条件的影响.....	30
3.6 结果评述.....	33
参考文献	35
4 与药物传输相关的功能性上皮组织：呼吸道、消化道、眼、皮肤和阴道	37
4.1 引言.....	37
4.2 上皮组织定义.....	37
4.3 在细胞和组织水平发挥作用的扩散屏障.....	38
4.4 呼吸道.....	40
4.5 消化道.....	41
4.6 眼.....	43
4.7 皮肤.....	44
4.8 阴道.....	44
参考文献	45
5 黏液和黏蛋白类糖蛋白的生物化学性能和功能.....	46
5.1 引言.....	46
5.2 黏液组成.....	46
5.3 上皮黏蛋白基因、单黏蛋白结构和组织表达.....	48

5.4	生物合成 O-连接碳水化合物黏蛋白的侧链	51
5.5	黏液分泌	55
5.6	上皮细胞疾病中的异常黏蛋白	57
5.7	外源凝集素与黏液的相互作用	60
	参考文献	61
II	生物黏附交互作用的评价方法	75
6	用微量天平测量微球体的生物黏附性能	77
6.1	引言	77
6.2	原材料和测试方法	77
6.3	结果与讨论	79
6.4	结论	83
	参考文献	84
7	测量生物黏附力的新型磁学技术	85
7.1	引言	85
7.2	背景	86
7.3	实验设计与实验方法	87
7.4	结果与讨论	94
7.5	结论	98
	参考文献	98
8	皮肤的黏附原理及皮肤药黏附力的测量方法	100
8.1	皮肤药的黏附力：基本原理	100
8.2	皮肤黏附力的特殊之处	101
8.3	皮肤药中使用的 PSA 的基本成分	102
8.4	用于皮肤药的医用胶黏剂的历史和相关概念	104
8.5	黏附力的测定方法	107
8.6	自然条件下黏附力的确定	108
	参考文献	109
9	可用于细胞测量的力学显微镜在生物黏附性分析中的应用	111
9.1	引言	111
9.2	力显微镜及其相关技术	112
9.3	力的检测和力图的绘制	115
9.4	在生物学上的应用	117
9.5	利用 SFM 测量生物黏附力	119
9.6	前景与展望	121
	参考文献	122
10	生物系统中分子级力及黏附性能的测量	124
10.1	引言	124
10.2	DFM 的实验现象	124
10.3	生物聚合物及蛋白质	135

10.4	双分子脂膜.....	137
10.5	分子识别力.....	138
10.6	结束语.....	140
	参考文献.....	140
11	用离心法测定的受体与配体间相互作用的二维黏结特性	144
11.1	引言.....	144
11.2	实验部分.....	145
11.3	理论.....	147
11.4	结果.....	151
11.5	讨论.....	159
11.6	结论.....	163
	参考文献.....	163
III	生物黏附药物传输系统设计的新概念和新策略.....	165
12	用于肽类药物口服传输的多官能高聚物	167
12.1	引言.....	167
12.2	黏液胶黏剂聚合物对肠道新陈代谢阻碍的影响.....	170
12.3	黏液胶黏剂聚合物对黏膜传输障碍的调节.....	180
12.4	生物体内多官能高聚物对肽类药物的肠道吸收的加强.....	184
12.5	结论.....	185
12.6	前景与展望.....	186
	参考文献.....	186
13	作为多肽类药物通过黏膜上皮细胞的吸收增强子的壳聚糖及其衍生物	190
13.1	引言.....	190
13.2	壳聚糖在制药领域的应用.....	191
13.3	对壳聚糖衍生物的要求.....	193
13.4	N-三甲基壳聚糖氯化物作为吸收增强子的潜在应用	196
13.5	结论与展望.....	210
	参考文献.....	211
14	用于将口服药物传输至胃肠道不同部位的植物凝集素	213
14.1	引言.....	213
14.2	外源凝集素调节的肠黏膜表面的粘连.....	214
14.3	外源凝集素的上皮转移传输和外源凝集素配合药物.....	214
14.4	在大鼠消化道不同功能段的表面糖基化.....	215
14.5	口服外源凝集素.....	221
14.6	外源凝集素和药物的直接连接	221
14.7	结合了含药载体的外源凝集素.....	222
14.8	结论.....	223
	参考文献.....	224
15	作为二代生物胶黏剂的细菌侵袭素和外源凝集素	226

15.1 药物传输用生物胶黏剂的概念.....	226
15.2 侵袭素改良药物传输系统的实验评估.....	230
15.3 结论.....	234
参考文献.....	235
16 改善了黏液黏附性能的新型含 PEG 丙烯酸共聚物	239
16.1 引言.....	239
16.2 PEG-PAA 共聚物的合成	240
16.3 PEG-PAA 共聚物的性质	241
16.4 PEG-PAA 共聚物的口腔黏附机制	245
16.5 PEG 链长和交联对口腔黏附的影响	250
16.6 药剂设计时需要考虑的问题.....	250
16.7 结论.....	251
参考文献.....	251
17 增进肠内吸收的生物胶黏剂和生物侵袭聚合物	253
17.1 引言.....	253
17.2 胃肠道上皮细胞的黏膜障碍.....	253
17.3 吸收过程.....	254
17.4 吸收与生物黏附性质的交互作用.....	255
17.5 结论.....	261
参考文献.....	261
IV 生物黏附药物传输系统开发的议题：产品及临床试验	263
18 口服黏膜黏附性药物传输系统的新设计方法.....	265
18.1 引言.....	265
18.2 胃肠系统 AdMMS 的概念、设计和制备	265
18.3 黏性微球的体外评价.....	267
18.4 黏性微球的体内评价.....	268
18.5 黏膜黏附性微球在胃肠道传输的定量评估.....	268
18.6 AdMMS 在一种吸收窗小的药物上的应用.....	272
18.7 在自愿者人群中验证 AdMMS	273
18.8 以消化道运用 Ad 微粒作为口服释放方式为目标的可能性	275
18.9 结论.....	278
参考文献.....	278
19 用于鼻肽传输的生物黏附制剂	281
19.1 引言.....	281
19.2 鼻子.....	281
19.3 肽的鼻传输.....	285
19.4 生物黏附鼻传输系统.....	287
19.5 结论.....	294
参考文献.....	295

20 生物黏附口腔黏膜贴片制剂的研究进展	300
20.1 引言	300
20.2 贴片设计	300
20.3 药物贴片的进展	305
20.4 总结	310
参考文献	310
21 透明质酸用于降血钙素的阴道传输	313
21.1 引言	313
21.2 阴道作为药物传输通道的潜力	314
21.3 用作新药物传输系统的透明质酸聚合物	317
21.4 HYAFF/降血钙素微球的潜伏期评估	320
21.5 对健康志愿者阴道施用 HYAFF/降血钙素微球	326
21.6 结论与发展前景	330
参考文献	331
22 眼睛的生物黏附药物传输系统	334
22.1 引言	334
22.2 与生物黏附相关的眼睛的解剖学和生理学	334
22.3 眼睛生物黏附制剂	336
22.4 结论	349
参考文献	349
23 作为局部制剂的生物胶黏剂	355
23.1 作为局部制剂的生物胶黏剂的优点	355
23.2 作为一般制剂的一些生物胶黏剂	355
23.3 结论	363
参考文献	363

I 生物黏附的 基本原理

1 生物黏附的定义、机制和理论

Donald E. Chickering III

Acusphere, Inc, Cambridge, Massachusetts

Edith Mathiowitz

Brown University, Providence, Rhode Island

1.1 生物黏附与黏液黏附

生物黏附是指任何两个生物表面间的粘连或者是一个生物表面与人工表面的粘连。在生物黏附药物释放系统中,生物黏附主要指的是人造聚合物或天然聚合物与软组织(例如胃肠间的黏膜)间的粘连作用。尽管许多生物黏附释放系统的目标是为了与一个软组织细胞层(例如上皮细胞)形成黏附,但实际上可以由细胞层、黏膜层或者两者混合物形成。在黏液与聚合物形成的连接中,黏液黏附与生物黏附同义。一般来说,生物黏附包括一切用于描述生物或源于生物黏附交互作用,而黏液黏附则仅仅用于描述黏液或黏膜表面的连接。

1.2 生物黏附机制

目前,生物黏附机制还是不很清楚。为了设计出一个理想的生物黏附药物释放系统,需要清晰地描述和理解生物胶黏剂黏附机制。现在绝大多数研究都集中于分析聚合物水凝胶和软组织间的生物黏附交互作用。这种生物黏附过程可以分为三个步骤:①聚合物的润湿和膨胀,使其与生物软组织发生紧密接触;②生物胶黏剂聚合物链的渗透以及聚合物与黏蛋白链的缠结;③缠结链间形成弱化学键合^[1,2]。一般认为,为了形成黏附作用,聚合物至少得具备下列特征之一:①需要有足够数量的氢键化学基团($-OH$ 和 $-COOH$);②荷负电的表面;③高的分子量;④链的柔软性要好;⑤可诱导黏膜层扩展的合适的表面张力^[3]。以上种种特性均有助于化学键合和机械连接的形成。

1.2.1 化学键

典型化学键包括强的主价键(如共价键)和较弱的次价键(如离子键、范德华力以及氢键),如文中所述,这两种交互作用已经应用于生物黏附药物释放系统中。尽管已经在释放系统中利用蛋白质在上皮表面生成共价键以增加强度,但是有三个因素限制了这种永久连接的有效性:第一,黏液屏障可能阻碍聚合物与组织的直接接触;第二,上皮的永久连接并不能一直保持传输的功能,这是因为绝大多数上皮细胞平均3~4天就脱掉;第三,这种连接的生物相容性尚未考察透彻,有可能造成严重的问题^[4]。由于上述原因,使得目前的研究主要集中在发展水凝胶黏液系统,其连接主要依靠范德华力或氢键。尽管这些单一的化学键都很弱,但通过众多的作用位点仍可形成牢固的黏附。因此,具有高的分子量、高反应物浓度和极性基团(如 $-COOH$ 、 $-OH$)的聚合物易于形成强有力的黏液黏附^[5~7]。

1.2.2 机械及物理连接

机械连接可以被看作是两个表面间的物理连接——类似于两部件的互锁咬合。宏观上,两种材料互有包含,一种材料含于另外一个材料的裂缝中^[8]。微观上,这些连接中存在有黏液单丝与柔性聚合物链的物理缠结及(或者)黏液单丝对多孔聚合物基质的渗透。聚合物单链对黏液层的渗透率取决于链的柔顺性以及彼此间的扩散系数。连接的强度与聚合物渗透深度成比例。其他影响键强度的因素包括水的存在、材料间接触的时间以及聚合物链的柔顺性和长度^[4]。

1.3 生物黏附理论

黏附理论的研究并不是一个新的学科。用于解释和预测胶水、胶黏剂和涂料性能的相同的黏附理论,同样可用于(且事实上已经用于)生物黏附传输系统。一般来说有五种原理适用于生物黏附理论研究:电子理论、吸附理论、润湿理论、扩散理论和断裂理论。这些理论一些是基于机械连接的形成,而另一些则着重于化学作用的存在。

1.3.1 电子理论

电子理论的假设是基于这样一个假定,生物黏附材料的电子结构与目标生物材料的电子结构不同。在这个假定的基础上,当两种不同的材料相互接触时,电子发生转移以达到在费米^①量级上的平衡,这就使得在生物胶黏剂-生物材料接触面间形成了一个双电层结构。已经确认,生物黏附力就是由双电层间的吸引力引起的。这个系统类似于一个电容:当生物胶黏剂与基质相接触时,系统开始充电,分开时则放电^[9]。但是电子理论也存在一些有争议的地方,如:应将电荷作用看成是生物胶黏剂与生物组织之间相互接触的重要原因还是结果^[10]。

1.3.2 吸附理论

吸附理论认为生物胶黏剂与组织或黏膜之间的生物黏附键的形成是由于范德华力、氢键及相关力^[11,12]。尽管这些力单独来看很微弱,但是如果有足够多的相互作用就能产生强大的黏附力。吸附理论是最为广泛接受的黏附理论,同时 Kinloch^[8]和 Huntsberger^[13,15]又对其作了更进一步的研究。

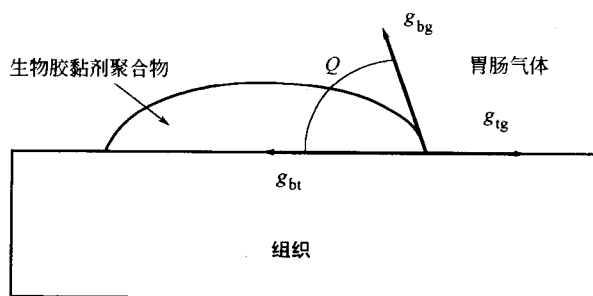


图 1.1 生物胶黏剂聚合物与 GI 黏膜间界面张力示意

例如,图 1.1 显示一个生物胶黏剂凝胶体(bioadhesive gel, BG)铺展在一个内脏的软组织上的示意图。为达到合适的铺展程度,接触角(Q)应为零度或接近于零度,其与界面张力(g)的关系服从杨氏方程:

1.3.3 润湿理论

生物胶黏剂或黏液在基质上扩展开来并与之形成紧密接触的能力对于连接的形成来说是一个很重要的因素。润湿理论主要发展方向是液体黏附作用,利用界面张力来预测铺展以及黏附^[3,15,16]。目前利用聚合物及生物组织表面能来预测黏液黏附性能的研究已经受到了广泛的关注^[17~20]。

① 1 费米 (fermi) = 10^{-13} cm。

$$g_{tg} = g_{bt} + g_{bg} \cos Q$$

式中, 下标 t、g、b 分别代表组织、胃肠 (gastrointestinal, GI) 气体、生物胶黏剂聚合物。对于自然润湿, Q 必须等于 0, 因此必须满足下面的条件^[3]:

$$g_{tg} \text{ ①} \geq g_{bt} + g_{bg}$$

生物胶黏剂在生物组织上的铺展系数 ($S_{b/t}$) 可用于预测生物黏附, 并且可由下面这个公式导出:

$$S_{b/t} = g_{tg} - g_{bt} - g_{bg}$$

为使生物胶黏剂能排开胃肠气体并与生物组织产生紧密接触 (即铺展), 铺展系数必须为正。因此应尽可能地增大组织-GI 气体之间的界面张力 (g_{tg}) 并减小另外两个界面的表面张力 (g_{bt} 和 g_{bg})^[3]。

理论上, 通过测得的各个参数来求出铺展系数是可能的, 组织-GI 界面张力 g_{tg} 可由经典 Zisman 分析法测得^[21,22], BG-GI 气体界面张力可由常规的表面张力测试方法测得, 如 Wilhelmy 平皿法。最后, BG-组织间界面张力 (g_{bt}) 可由下式求得^[23,24]:

$$g_{bt} = g_b + g_t - 2F(g_b g_t)^{1/2}$$

式中, F 可以从文献 25, 26 中得到。目前已经做了大量的实验, 测定出了几种生物组织 (g_t) 及常用生物材料 (g_b) 的界面张力参数^[20]。

BG-组织界面张力 (g_{bt}) 与聚合物-聚合物 Flory 交互参数 (c) 的平方根成正比:

$$g_{bt} \sim c^{1/2}$$

当 c 很小时, 则表示胶黏剂与生物成分具有相似的结构, 这使得铺展程度增大, 从而得到更大的生物黏附强度^[27,28]。

除了铺展系数, 另外一个用于表征黏附键强度的重要参数是比黏附功 (W_{bt}), 根据 Dupré 方程, W_{bt} 等于组织与生物黏附剂的表面张力之和再减去其界面张力^[29]:

$$W_{bt} = g_b + g_t - g_{bt}$$

因此, 应用润湿理论, 可以计算不同生物胶黏剂在生物组织上的铺展系数, 以及预测生物黏附键的强度。通过测得表面张力及界面张力, 就有可能计算出形成黏附键所需要的功。由于铺展系数及生物黏附功直接影响生物黏附键合性能, 因此可为生物黏附传输系统的开发提供一些必要的信息。

1.3.4 扩散理论

生物胶黏剂聚合物的渗透和缠结的概念及黏液聚合物链产生的半永久性粘连都可以用扩散原理解释 (图 1.2)。可以确定, 粘连的强度与聚合物链渗透到黏液层的程度成正比^[30]。

聚合物链渗透到黏液网络的程度取决于浓度梯度及扩散系数, 反之亦然。显而易见, 任何一个部分的交联都会阻碍渗透的进行。但是小的聚合物链及链端仍能发生缠结。目前还没有确切测出产生一个有效的生物黏附到底需要多大的渗透深度, 但可以确定一个大概范围 $0.2 \sim 0.5 \mu\text{m}$ 。可用下式估算渗透深度 (l):

$$l = (tD_b)^{1/2}$$

式中, t 为接触时间; D_b 为生物黏附材料在黏液中的扩散系数。当渗透深度约等于聚合物链端之间的距离时, 由上式可得到所给定的聚合物的连接强度^[31]。

要使得扩散产生, 就需要其中的一个组分在另外一个组分中有好的溶解性; 生物胶黏剂

① 原书误为 g_{tb} 。——编辑著