

 现代化学专著系列·典藏版 43

药用高分子材料 与现代药剂

陈建海 主编



科学出版社

现代化学专著系列·典藏版 43

药用高分子材料与现代药剂

陈建海 主编

奚廷斐 潘仕荣 周长忍 张立德 副主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

药用高分子材料学是一门新兴的边缘学科,它不仅是生物材料学的一个分支,而且已成为现代药剂学不可缺少的重要组成部分。本书作者在多年科研的基础上借鉴国内外最新成果,力求全面、深入地介绍药用高分子材料及其在现代剂型中的应用。全书以材料特性为中心,以材料在现代剂型中的应用为宗旨,将药用高分子材料学与现代药剂学有机地融为一体。本书由基础篇和专论篇两大部分组成。基础篇论述了药用高分子材料与药剂学关系,介绍材料合成机理与方法、物理性能及表征方法等;专论篇系统地叙述了药用生物可降解材料等五大类不同功能材料的特性、产生特殊功能的机理及这些材料在各种给药系统中的应用。

本书可供从事高分子和药学教学、科研、生产等方面的从业者参考阅读,对相关专业的研究生和本科生也具有重要的参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

现代化学专著系列:典藏版/江明,李静海,沈家骢,等编著. —北京:科学出版社, 2017.1

ISBN 978-7-03-051504-9

I. ①现… II. ①江… ②李… ③沈… III. ①化学 IV. ①O6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 013428 号

责任编辑:刘俊来/责任校对:钟 洋
责任印制:张 伟/封面设计:铭轩堂

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京教图印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017 年 1 月第 一 版 开本:720×1000 1/16

2017 年 1 月第一次印刷 印张:22 1/2

字数:426 000

定价:7980.00 元(全 45 册)

(如有印装质量问题,我社负责调换)



作者简介

陈建海 第一军医大学教授,博士生导师。北京大学理学硕士学位,国际 Controlled Release Society 和 The American Association of Pharmaceutical Scientists 高级会员。任《药学学报》、《中南药学》等杂志编委,国家纳米专项基金与自然科学基金评审专家,广州市纳米专项组专家。1986 年赴比利时 Liege 大学留学,1996 年在英国 Nottingham 大学药学院工作。长期从事药用生物降解材料与现代药物剂型研究工作,先后主持国家“863”项目、国家自然科学基金、军队医药卫生基金、中国科学院基金、国防基金、省重点攻关项目等 10 项,获得军队、省部级科技进步二、三等奖 5 项,获国家发明专利 2 项,荣立总后三等功 1 次。以第一作者名义,在国内外主要学术刊物上发表论文 70 余篇。任本书主编,撰写前言及编著第一、五、六、八、十等五章,汇编附录。

奚廷斐 中国药品生物制品检定所研究员,博士生导师,医疗器械中心主任,北京医科大学医学硕士学位。曾在日本国立医药食品卫生研究所工作,从事生物材料、人工器官和组织工程的评价与标准研究。获省部级科技进步奖五项,发表论文 100 多篇,著作 8 部,兼任国家科技奖励评委药械组专家,中国生物医学工程学会常务理事,生物材料分会主任等职。任本书副主编,负责编著第二、三章。

潘仕荣 中山大学教授,博士生导师,华南理工大学硕士学位。曾在美国 Cleveland Clinic Foundation 作访问学者,历年主持国家和省部级科研课题 13 项,获成果 3 项,获国家发明专利 1 项,已发表论文近 50 篇。任本书副主编,负责编著第九章。

周长忍 暨南大学教授,博士生导师,科技学院生物材料室主任,中山大学博士学位。一直从事生物材料方面的研究工作,历年来主持国家及省部级课题 11 项。获部级科技奖 1 项。在国内外学术刊物发表论文 40 多篇,兼任中国生物医学工程学会生物材料分会常任理事兼秘书长,广东省人体组织工程学会副会长等职。任本书副主编,负责编著第四章。

张立德

河北医科大学教授,硕士生导师,曾任药学院院长,享受国务院特殊津贴。一直从事控缓释等新剂型研究。在国家级刊物上发表论文 40 余篇,论著 2 部,获省部级科技进步二、三等奖 2 项,兼任河北省药学会副理事长等职。任本书副主编,负责编著第七章。

序

《药用高分子材料与现代药剂》一书即将和大家见面,这是一件值得重视和庆祝的大事。它反映了我国学者已经认识到现代药用辅料(或称赋形剂、添加剂或填料等)与药物产品质量之间的密切关系。特别是在药物制剂发展到现代剂型时代后。剂型本身在医疗保健中的要求日益提高,已经达到以系统工程高度指导研制解决疾患的水平了。这种科学进步与要求已大大超过对历史上的所有制剂。

值得注意的是,20世纪40年代前,药物制剂的制备与生产都是依靠传统经验积累,没有严格标准,也谈不上要求统一。第二次世界大战结束后,药物制剂进入了剂型时代,即将一定剂量药物与其必要的规格要求用型体固定以利工业化生产。任何一类剂型或个别型体都须通过明确的物理学、化学、生物学等有关科学实验,连同必要的药动学、药效学、有效性、安全性检验,并以一定数量的临床病人验证可行时才能试投市场。剂型是由药物与辅料通过一定工艺制成的。它的设计要涉及型体、主药与辅料。若是辅料的质量与用量无保证、不先进,怎能保证高质量新产品的生产和与人家竞争呢?

应该注意的另一点是,从80年代以来,含药微粒(甚至毫微粒)分散体(如微粒、微晶、微球、微囊)的剂型生产技术发展非常快,深受欢迎的原因主要是由于难溶性复杂新药通过这种处理分散为微粒级粒子后容易顺利分布于全身。此外,微粒级粒子还可适用适当赋型剂包封以改变原药的性质和强度,并可降低产品的副作用和增加其稳定性。微粒剂型的出现,大大提高了中外医药实践的深度和广度。这些现代剂型的出现不仅仅是由于工艺技术的先进,更重要的是由于适合人体和工艺的高分子辅料的出现。因此,现代剂型中的辅料,已经到了与主药成分同样对待和考虑的时候了。

我很同意陈建海教授在前言中的阐述,先进的思想变成了行动。全书先讲“理论”后以“专论形式”叙述当今国际前沿研究的新剂型,并举实例阐明。本书作者在国内第一次将药用生物材料学与药剂学有机联系起来,以现代剂型的研制创新为宗旨,以材料的特殊功能为线索,用现代剂型的发展带动药用生物材料的推陈出新,是本书的首创。

本书的内容反映了当今药用生物材料与现代药剂学的国际前沿研究课题,得到了许多生物材料学与药剂学老前辈的首肯与鼓励,获得中国科学院科学出版基

金的支持。另外,本书着重理论与实践相结合,简练易读,对药剂研制学者很有启发性,是一本先进的药剂学高级参考书。

我相信,本书的出版,对沟通与促进生物材料学与药剂学两个学科的相互渗透与发展,对现代药剂专业高级人才的培养,对现代制剂的研究与开发都将起着积极的推动作用。

愿陈先生等几位教授继续积累,使本著作今后能更加有力地推进我国现代药剂事业的发展。



中国药学会药剂专业委员会名誉主任委员
中国药科大学药剂学教授、博士生导师
2003年4月于南京

前言

药用高分子材料在经典药剂学中,仅占辅料的一小部分。近年来随着现代剂型的出现与新制剂不断涌现,药用高分子材料在现代药剂中越来越显示出它的重要地位和作用。如今,它已成长并逐步完善,形成了一门独立又交叉的学科,成为现代药剂学不可分割的一个重要组成部分。

从材料学角度看,药用高分子材料应隶属于材料学,严格地说是生物材料学的一个分支。它是以高分子化学、高分子物理以及聚合物工艺学的理论与实践为基础,以药物剂型或制剂的需要为依据,以设计与合成具有某种特殊功能的材料为宗旨的一门综合性学科。从这个意义上说,它是材料学与药学联姻的结果。

过去认为,高分子材料学与药剂学无论在体系上或内容上都是相距甚远的两个互不关联的学科。如何将高分子材料学与药剂学有机地联系起来,如何在药剂工作者与生物材料工作者之间架起一座沟通桥梁,既为生物材料工作者指明研究开发发展的方向和道路,又为现代药剂工作者提供新剂型设计思路与制剂的原料,这是一个崭新的课题,也是本书的宗旨与特色所在。

鉴于许多药学工作者较少系统地了解高分子材料化学与物理的原理与特性,本书特撰写了第一部分——基础篇(前五章),简要而系统地阐述了药用高分子材料的分类、材料的生物相容性、安全性评价标捉与方法、材料稳定性与降解机制;对材料的合成机理、方法与改性途径做了一般性介绍;对高分子材料的物理特性以及表征方法,也做了简要叙述。为第二部分——专论篇打下必要的理论基础。

专论篇以药用高分子材料的特殊功能为线索,分门别类阐述材料的分类与特性及产生这些特殊功能的机理;重点讨论了材料在各种现代剂型中的应用。书中涉及到各类药用高分子材料达数百余种,涉及到的现代剂型有:控缓释给药系统、靶向给药系统、微粒工程给药系统包括微球(囊)、毫微球(囊)、脂质体、胶束、微乳剂等,脉冲给药系统、智能化给药系统、黏膜黏附给药系统、经皮给药系统、植入与介入给药系统、DNA 基因治疗给药系统等。

本书的主要特点有:

1. 内容新颖,具有前瞻性。本书内容是笔者积累多年的本科生、研究生教学经验、科研成果,并结合参考近几年国内外最新文献编著而成。有些材料与剂型可能还处于临床或实验室阶段,但代表着发展的方向,有助读者从中受到启迪、汲取

营养,为科研与开发新产品提供参考。

2. 阐述深入浅出,避免繁冗的数学公式推导,做到有理论与原理,有技术与工艺,又有应用与实例。本书既为入门者提供基础知识,又为科研工作者介绍最新材料与制剂成果。专论篇每章末尾均列出有关的最新发表的文献。

3. 以阐述药用高分子材料特性为中心,以材料在现代剂型中的应用为宗旨,将药用高分子材料与现代药剂学有机地融为一体。

本书的编著者,都是现在仍然工作在生物材料与现代药剂学第一线、从事教学与科研工作的年富力强的专家与教授,他们不仅承担着繁重的指导博士、硕士研究生的教学与科研任务,有些还担任重要的业务领导工作。本书是他们利用业余时间,历经两年时间才完稿的。

本书在编写过程中,得到药剂学老前辈刘国杰教授的关怀与鼓励,得到第一军医大学南方医院及其药学部领导的关心和支持,我的几届学生和同事李国锋、任非、李宝红、杨西晓、曾芬等,参加了部分资料收集及文字核对工作,在此一并深表谢意。

特别应提及的是,在本书初稿形成之时,承蒙中国科学院科学出版基金委员会专家们的垂青以及他们对我国科学事业发展的支持。本书有幸获得科学出版基金资助,为本书的顺利出版注入了活力,在此,对基金委员会给予的厚爱与大力支持表示衷心感谢。

药用高分子材料学是跨学科的新领域,涉及内容广,本书仅为一种探索。限于时间和水平,难免有许多不足甚至错误之处,敬请读者批评指正。

陈建海

2002年10月于广州

目 录

序

前言

基 础 篇

第一章 绪论.....	3
第一节 药用生物材料概述.....	3
第二节 药用生物材料与现代药剂学	11
第三节 药用生物材料的发展现状与趋势	14
第二章 药用高分子材料生物相容性、安全性评价及灭菌方法.....	20
第一节 药用高分子材料及其生物相容性	20
第二节 药用高分子材料的安全性评价	23
第三节 药用高分子材料的灭菌	43
第三章 药用高分子材料的降解	60
第一节 概述	60
第二节 非降解型药用高分子材料的降解	63
第三节 降解型药用高分子材料的降解	70
第四章 药用高分子材料的合成与改性	76
第一节 高分子材料的基本概念	76
第二节 连锁聚合反应	81
第三节 缩合聚合反应	87
第四节 聚合反应的实施方法	94
第五节 高分子化学反应	95
第五章 生物高分子材料结构、性能与表征技术.....	99
第一节 高分子的链结构	99
第二节 高分子聚集态结构.....	104
第三节 高分子溶液.....	110
第四节 高分子的力学状态及其转变.....	112
第五节 生物高分子材料的力学性能.....	118

第六节	药用高分子材料的传质过程与药物分子的扩散	122
第七节	药用生物材料的特殊性能	123
第八节	药用生物材料常用表征技术	131

专 论 篇

第六章	药用生物可降解材料	145
第一节	表面降解与本体降解	146
第二节	聚合物降解类型与化学结构	148
第三节	生物降解控缓释系统的原理及设计	150
第四节	聚酯类生物降解材料特性及其在药剂领域中的应用	158
第五节	几种聚酸类生物降解材料及其在药剂学中的应用	170
第六节	溶蚀型水凝胶	182
第七节	可降解的聚剂	187
第七章	药用水凝胶材料	193
第一节	水凝胶的基本结构与特性	193
第二节	水凝胶给药系统的种类	195
第三节	水凝胶在控缓释及器官靶向制剂中的应用	203
第八章	药用生物黏附材料	219
第一节	概述	219
第二节	药用生物黏附材料的分类与性质	223
第三节	生物黏附给药系统	240
第九章	两亲生物材料及其在药剂学中的应用	261
第一节	两亲嵌段共聚物和载药纳米胶束	262
第二节	磷脂和脂质体	281
第三节	合成聚合物乳化剂与药物乳剂	298
第十章	离子聚合物及其在药剂学中的应用	315
第一节	概述	315
第二节	基因治疗的 DNA 给药系统	321
第三节	离子聚合物在药物控缓释中的应用	328
第四节	不溶性离子聚合物	334
附录一	药用高分子材料学与现代药剂学主要期刊	344
附录二	英文缩写对照表	346

基础篇

第一章 绪 论

第一节 药用生物材料概述

一、药用生物材料概念

“药用生物材料”是近几年来随着现代药剂学发展而提出的一个新术语,也是材料学不断发展、衍生出来的一门新学科。

(一) 药用生物材料的定义

生物材料是一切用于人体,并直接或间接接触人体,而不产生任何影响的一类特殊材料。它包括:长期或暂时植入人体作为治疗或功能的替代材料,通过各种途径,如口服、注射、吸入、植入、介入等进入人体的各种材料与器械,以及与人体皮肤、组织、体液、细胞直接或间接接触的材料,包括包装药品材料与医疗器械,以及组织工程所用到的材料,都属于生物材料范畴^[1]。

生物材料与普通工程材料的最大区别是:生物相容性(无毒副作用)^[2,3]。这是生物材料精华与价值的体现。

生物材料可分为医用生物材料与药用生物材料两大类。医用生物材料是临床治疗上与人体直接或间接接触的所有生物材料。药用生物材料(pharmaceutical biomaterials or biomaterials for pharmaceuticals)是现代药物制剂中协助主药(原料药)产生特殊功能的一类材料,如控缓释、靶向、黏附等,以及包装药品或与药品直接接触的一类生物材料。

药用生物材料可分为药用无机材料与药用高分子材料两大类,前者占的比例很小,可以说绝大部分药用生物材料是高分子材料,因此,常常用药用高分子材料来替代药用生物材料一词,本书讨论的内容主要涉及药用高分子材料的基本理论、合成、改性方法、技术,表征的现代手段,以及它在现代药剂学中的应用。为节省篇幅,以下各章中出现的“材料”或“高分子材料”统统指“药用高分子材料”。

(二) “药用生物材料”与传统“辅料”的共同点与不同点

在许多药学教科书中常用“辅料”这一术语,全称应为“药物制剂辅料”(pharmaceutical preparation necessities)或药物制剂助剂(pharmaceutical aids)。国外有的部分学者定义为药物赋形剂(pharmaceutical excipients)或药物添加剂与基质(pharmaceutical additives and bases),这一术语概括起来有两个含义:其一“辅料”是

与主药不同的另一种材料,它单独没有药效作用;其二“辅料”是制剂中不可少的(必需品,necessities)主药辅助材料。

本书使用的“药用生物材料”与“药剂辅料”^[4]有部分相同的内涵,但又有明显的区别。它们的共同的内涵是:它们都是主药以外的另一种材料,一般说来它们单独使用无药效作用(部分具有很小的医疗价值与防治作用)^[5],但又是制剂中必不可少的辅助材料。从这一点意义上说,它们二者是同义词。它们的不同点在于:

1. 出发点不同,产生的术语叫法不同。“辅料”一词是站在药剂学的“立场”上来看问题,所以把原料药叫为“主药”,而把除原料药以外的材料,统统叫做“辅(助)(材)料”;而从材料学的观点看,“辅料”是生物材料属下的一个分支,看做生物材料中应用于药剂中的那一部分材料。

2. 历史发展与科学进步造成的内涵差异。“辅料”一词,历史悠久。它的名字与传统剂型相伴随。传统剂型的膏丹丸散,以及大工业化后的片剂、注射剂、胶囊剂等所用到的“辅料”,基本上都是天然或半天然材料,如纤维素及其衍生物、淀粉及衍生物、明胶等,以及少量化工合成产品。这些材料功能单一,来源方便,制备简单。随着科学的进步与新剂型的涌现,这些传统的“辅料”已远远不能满足药剂学发展的需要。随之而来,大量人工合成的生物材料用于一些新剂型,如丙烯酸类高分子材料出现,使胃溶片与肠溶片药物剂型问世。还有现在的许多控缓释制剂中所用的载体材料,如生物可降解材料——聚乳酸、聚乙醇酸及其相应的共聚物等都不是传统意义上的“辅料”,而是新一代的药用高分子材料。可以预言,随着新的剂型产生,如靶向给药系统、脉冲式给药系统、智能反馈式给药系统出现,必然会涌现出一批崭新的人工合成的药用高分子材料,这些材料在结构复杂化程度、功能化程度,以及在改造主药性能方面,与现有的“辅料”有天壤之别。

3. 涵盖的范围不同。“辅料”除带有“经典”含义之外,它包含制剂中用到的所有气体、液体、半固体与固体所有材料,特别是一些小分子的物质,如无机酸、碱、盐,有机物的醇、酚、酯、醚,以及一些小分子乳化剂、助乳剂、助悬剂、添加剂等。从这个意义上说,“辅料”一词比本书用的“药用生物材料”具有更加广泛的涵义。

“药用生物材料”主要侧重于一些天然、半天然、或人工合成的大分子液体或固体一类生物材料,它主要应用于“现代制剂”中的载体,在药剂中起着某些特殊功能作用,如固体或液体药物的分散作用、控缓释作用、包合作用、乳化作用、黏附作用、靶向作用、对环境刺激的反馈作用等等,但它一般不包括传统“辅料”中的小分子物质。从这一点意义上说,它比“传统辅料”所包含内容的范围要窄。

药用生物材料还包括那些包装药品与药品直接接触、药用生物材料与辅料包含的范围,可能发生物理化学作用的材料,如注射用针筒、输液袋、包装药片或药物胶囊的薄膜等(图 1-1)。

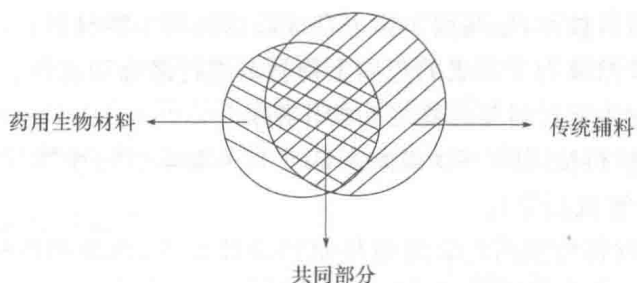


图 1-1 药用生物材料与传统辅料包含范围示意图

二、药用生物材料学的研究内容

(一) 药用生物材料学的由来

药用生物材料学是一门新兴的学科,是材料学与药学联姻的产物,是一门边缘交叉学科。材料学与药学都是经典的一级学科。材料学下属的二级学科有无机材料、有机高分子材料、金属材料等。生物材料是材料学下属的二级学科,而药用生物材料是生物材料下属的三级学科。

药学下属的二级学科有药剂学、药理学、药化学、药事管理等。在二级药剂学科下属有:工业药剂学、物理药剂学、生物药剂学、药用生物材料学、药物动力学以及临床药学等。可见,药用生物材料学也是药学下属三级学科^[6]。图 1-2 列出材料学与药学学科树第三代学科——药用生物材料学。

(二) 药用生物材料学研究内容

药用生物材料学既然是材料学与药学衍生并结合的结果,它的宗旨应根据现代药剂学不同剂型提出的要求,按照材料学的内部固有规律,去设计、研制、开发新的药用生物材料,满足新剂型的各种功能要求,具体内容可包括:

1. 根据物理药剂学提出的剂型和制剂设计的理论基本要求,用计算机设计新的具有特殊功能的生物材料;
2. 应用材料化学,材料物理及材料工艺学的基本原理与理论,按照药剂学需要的材料组成与结构,去合成新的生物材料;
3. 用现代各种仪器与手段,去分离、纯化新的生物材料,以便达到较好的生物相容性效果;
4. 采用各种现代仪器与手段,如 IR、NMR、DSC、GPC、X 衍射等表征材料结构和性能;
5. 从自然界动物、植物或海洋生物中提取纯化新的物质作为药用生物材料;
6. 用生物工程、微生物发酵等方法研制、提纯、开发新的药用生物材料;

7. 用生物材料技术,如基因工程去合成新的药用生物材料;
8. 对现有天然或人工合成的药用生物材料进行修饰和改性;
9. 研究药物生物材料与药物之间的作用;
10. 对药用材料按国际 ISO 或国家标准有关要求进行生物学的评价(包括相容性、稳定性、降解机制等);
11. 将这些材料按照药剂学剂型与制剂设计要求,选择相应模型药物进行体外实验;
12. 研究药用生物材料与人体组织、体液、细胞相互作用的机理。

三、药用生物材料的分类

药用生物材料分类方法大致有 6 种:

(一) 按材料的来源分类

1. 天然材料 从动物、植物、海洋生物、矿物中提取得到的材料,如多糖类淀粉、纤维素、植物凝集素、多肽、蛋白类、透明质酸、明胶、无机硅酸盐材料;
2. 半天然材料或称改性天然材料 以天然材料为基础,进行某种基团修饰,改变其溶解性、结晶度、黏附性、复合性等物理化学性能,如各种纤维素衍生物、改性天然胶类等;

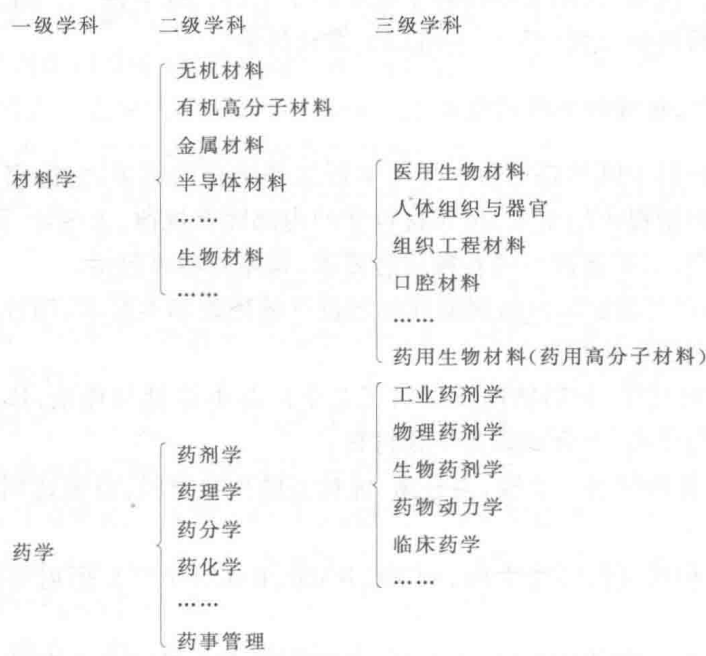


图 1-2 材料学与药学三级学科树示意图