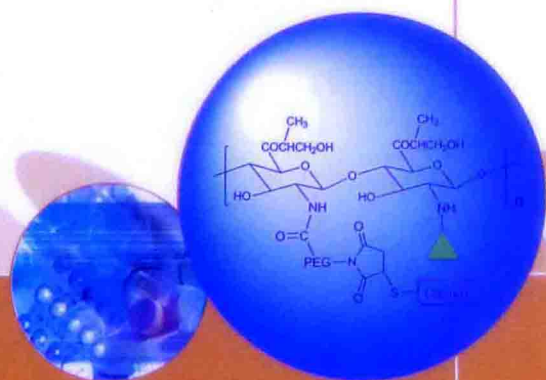


● 主编 高峰

# 药用高分子材料学

POLYMER SCIENCE IN PHARMACEUTICS



 华东理工大学出版社  
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

上海市重点图书

# 药用高分子材料学

高峰 主编

 華東理工大學出版社  
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

· 上海 ·

## 图书在版编目(CIP)数据

药用高分子材料学 / 高峰主编. — 上海: 华东理工大学出版社,  
2014. 10

ISBN 978-7-5628-3992-7

I. ①药… II. ①高… III. ①高分子材料—药剂—辅助材  
料 IV. ①TQ460.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 171142 号

上海市重点图书

## 药用高分子材料学

主 编 / 高 峰

责任编辑 / 刘 婧

责任校对 / 张 波

封面设计 / 裘幼华

出版发行 / 华东理工大学出版社有限公司

地 址: 上海市梅陇路 130 号

电 话: (021)64250306(营销部)

(021)64251137(编辑室)

传 真: (021)64252707

网 址: [press.ecust.edu.cn](http://press.ecust.edu.cn)

印 刷 / 上海展强印刷有限公司

开 本 / 787 mm×1092 mm 1/16

印 张 / 10.75

字 数 / 259 千字

版 次 / 2014 年 10 月第 1 版

印 次 / 2014 年 10 月第 1 次

书 号 / ISBN 978-7-5628-3992-7

定 价 / 35.00 元

联系我们: 电子邮箱 [press@ecust.edu.cn](mailto:press@ecust.edu.cn)

官方微博 [e.weibo.com/ecustpress](http://e.weibo.com/ecustpress)

淘宝官网 <http://shop61951206.taobao.com>



# 前 言

“药用高分子材料学”是为适应现代药学的发展和需要而设立的一门新课程,也是现代药剂学的基础专业课程。虽然药用高分子材料学在经典药剂学中只占了辅料这一小部分,但随着人们对药物从剂型中释放以及被吸收的过程越来越深入的了解,大家已普遍认识到药用高分子材料在药物制剂中的重要性。近五六十年来,越来越多的新型药用高分子材料进入市场,它们的安全性和功能性显示出了药用高分子材料作为辅料在应用上的进步和不可替代性,可以说,没有新型药用高分子材料的应用,就没有现代的药物制剂。

早期的药用高分子材料学多是在“药剂学”课程中简单阐述,内容重复且缺乏合理连贯性和理论性,学生难以获得系统全面的知识。直到 20 世纪 90 年代,我国药学教育课程体系中才率先设立独立的“药用高分子材料学”课程。它的产生和发展得到国家医药行政部门的极大重视。

笔者根据近几年来药用高分子材料的发展以及专业教学的实际需要,参阅了大量的国内外有关文献资料和最新科研成果,同时结合笔者长期从事教学和科研实践的经验编写了本书。全书共六章,从药用高分子材料概论、药用高分子材料基础知识以及药用高分子材料的应用这三个方面系统介绍了药用高分子材料学。书中的各章节具有相对独立性又层层推进,便于教学时由易到难、由浅及深的教学需要。本书注重实用性、先进性和科学性,有利于推进素质教育,培养学生创新意识及自学能力。

本书主要由高峰及陈彦佐编写,秦冬冬、金玉、谢木青、王云、叶亚婧、陆益奔、刘文超、黄宇坤、谭文娟等也参加了部分工作。

本书的编写得到了华东理工大学优秀教材出版基金的资助以及药学院领导的关心,在此向他们表示感谢。

由于国内外药用高分子材料品种的不断增多,本书有一定的局限性,难免存在不足,敬请读者给予批评指正。

# 目 录

第 1 章 概论 .....	1
1.1 课程的目的和任务 .....	1
1.2 药用高分子材料与现代药剂学 .....	2
1.2.1 高分子材料与药剂学的关系 .....	2
1.2.2 高分子材料在药物制剂中的应用 .....	2
1.3 药用高分子材料的发展概况 .....	4
1.3.1 药用高分子材料的发展历史 .....	4
1.3.2 药用高分子材料的发展趋势 .....	6
1.3.3 我国药用高分子材料发展现状与展望 .....	7
1.4 有关药用高分子材料的国内外法规和参考资料 .....	8
参考文献 .....	10
思考题 .....	10
第 2 章 高分子化合物的结构、合成与改性 .....	11
2.1 高分子化合物的基本概念 .....	11
2.1.1 高分子化合物的定义和构成 .....	11
2.1.2 高分子化合物的分类与命名 .....	12
2.1.3 高分子化合物的分子量和分子量分布 .....	13
2.2 高分子链结构 .....	14
2.2.1 高分子链的近程结构 .....	14
2.2.2 高分子链的远程结构 .....	17
2.3 高分子聚集态结构 .....	19
2.3.1 高分子化合物的晶态结构 .....	19
2.3.2 高分子化合物的非晶态结构 .....	21
2.3.3 高分子化合物的取向态结构 .....	21
2.3.4 高分子化合物的织态结构 .....	22
2.4 高分子化合物的聚合反应 .....	23
2.4.1 自由基聚合反应 .....	24
2.4.2 自由基共聚合 .....	25
2.4.3 离子型聚合 .....	25
2.4.4 缩聚反应 .....	26

2.4.5 聚合反应的实施方法 .....	26
2.5 高分子的化学反应 .....	28
2.5.1 基团反应 .....	28
2.5.2 交联反应 .....	28
2.5.3 降解反应 .....	28
2.5.4 老化与防老化 .....	30
参考文献 .....	30
思考题 .....	31
<b>第3章 高分子材料的性能与表征技术 .....</b>	<b>32</b>
3.1 高分子溶液 .....	32
3.1.1 高分子的溶胀与溶解 .....	32
3.1.2 高分子溶解过程的热力学 .....	33
3.1.3 溶剂的选择 .....	34
3.2 高分子的力学状态及高分子材料的力学性能 .....	36
3.2.1 高分子的热运动与力学状态 .....	37
3.2.2 高分子材料的力学性能 .....	38
3.3 药用生物材料的特殊性能 .....	41
3.3.1 渗透性及透气性 .....	41
3.3.2 胶黏性 .....	41
3.4 药用高分子材料的生物相容性、安全性评价 .....	42
3.4.1 药用高分子材料的生物相容性 .....	42
3.4.2 药用高分子材料的安全性评价 .....	43
3.5 药用高分子材料的表征技术 .....	46
3.5.1 化学结构表征 .....	46
3.5.2 分子量和分子量分布测定 .....	48
3.5.3 X射线分析 .....	49
3.5.4 热分析 .....	49
3.5.5 溶液性质 .....	50
3.5.6 力学性能 .....	51
3.5.7 显微分析 .....	51
参考文献 .....	52
思考题 .....	52
<b>第4章 药用天然高分子材料 .....</b>	<b>53</b>
4.1 纤维素及其衍生物 .....	53
4.1.1 概述 .....	53
4.1.2 粉状纤维素 .....	57

4.1.3	微晶纤维素 .....	57
4.1.4	纤维素衍生物各论 .....	58
4.2	淀粉及其衍生物 .....	65
4.2.1	概述 .....	65
4.2.2	淀粉 .....	67
4.2.3	糊精 .....	68
4.2.4	麦芽糖糊精 .....	68
4.2.5	环糊精 .....	69
4.2.6	预胶化淀粉 .....	70
4.2.7	羧甲基淀粉钠 .....	71
4.3	其他天然高分子材料及其衍生物 .....	71
4.3.1	壳聚糖 .....	71
4.3.2	海藻酸及其盐和酯 .....	73
4.3.3	阿拉伯胶 .....	74
4.3.4	角豆胶 .....	74
4.3.5	卡拉胶 .....	75
4.3.6	瓜尔胶 .....	75
4.3.7	果胶 .....	76
4.3.8	黄原胶 .....	76
4.3.9	明胶 .....	77
4.3.10	透明质酸钠 .....	78
4.3.11	人血白蛋白 .....	79
4.3.12	玉米朊 .....	80
	参考文献 .....	80
	思考题 .....	80
<b>第5章</b>	<b>药用合成高分子材料 .....</b>	<b>81</b>
5.1	丙烯酸类均聚物和共聚物 .....	81
5.1.1	聚丙烯酸和聚丙烯酸钠 .....	81
5.1.2	交联聚丙烯酸钠 .....	83
5.1.3	卡波姆 .....	84
5.1.4	丙烯酸树脂 .....	86
5.2	乙烯基类均聚物共聚物 .....	90
5.2.1	聚乙烯醇 .....	90
5.2.2	聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮) .....	93
5.2.3	交联聚维酮(交联聚乙烯吡咯烷酮) .....	96
5.2.4	乙烯-醋酸乙烯(酯)共聚物 .....	96
5.3	环氧乙烷类均聚物和共聚物 .....	98



5.3.1	聚乙二醇 .....	98
5.3.2	聚氧乙烯蓖麻油衍生物 .....	101
5.3.3	泊洛沙姆 .....	102
5.4	其他合成药用高分子材料及其制品 .....	105
5.4.1	二甲基硅油 .....	105
5.4.2	硅橡胶 .....	106
5.4.3	聚乳酸、乳酸/羟基乙酸共聚物 .....	107
5.4.4	压敏胶黏合剂 .....	108
5.4.5	离子交换树脂 .....	110
5.4.6	高分子水分散体 .....	112
	参考文献 .....	114
	思考题 .....	114
<b>第6章</b>	<b>药用高分子材料的应用 .....</b>	<b>115</b>
6.1	概述 .....	115
6.1.1	药用高分子材料与药物的相互作用 .....	115
6.1.2	药物通过药用高分子材料的扩散 .....	116
6.1.3	药用高分子材料的选择原则 .....	120
6.1.4	药用高分子材料在传统剂型中的应用 .....	122
6.2	药用高分子材料在药物传递系统中的应用 .....	128
6.2.1	包合物 .....	128
6.2.2	微囊制剂 .....	130
6.2.3	经皮给药系统 .....	132
6.2.4	聚合物自组装胶束 .....	134
6.2.5	聚电解质复合物 .....	136
6.2.6	脂质给药载体 .....	139
6.2.7	智能药物释放体系 .....	142
6.3	药品包装用高分子材料 .....	147
6.3.1	药品包装的作用 .....	147
6.3.2	药品包装材料的性能要求 .....	149
6.3.3	常用的药品包装用高分子材料 .....	151
6.3.4	药品包装用高分子材料与药物相容性 .....	155
6.3.5	药品包装用高分子材料的测试与评价 .....	157
	参考文献 .....	161
	思考题 .....	162



# 第1章 概 论

## 1.1 课程的目的和任务

药用高分子材料学是药剂学与高分子材料学的交叉学科。20世纪90年代以前,有关药用高分子材料的知识,都是在高分子物理、高分子化学和高分子材料工艺学等书籍中介绍的,药剂学和药用辅料等书籍中虽有涉及,但内容分散,信息量小,因此“药用高分子材料学”课程的开设是为了适应现代药剂学的发展和需要,它是药物制剂专业的基础专业课程。药用高分子材料是一类具有高分子特性、生物安全性好、能应用于药物剂型制备和药品包装的高分子化合物,在药用辅料中占有相当大的比重。现代的制剂工业,从包装到复杂的药物传递系统的制备,都离不开高分子材料,可以说,没有高分子材料的应用,就没有现代药剂学。因此,了解和熟悉药用高分子材料的基本知识,已成为药物制剂技术人员在设计新剂型、解决生产过程中的疑难问题、优化处方设计和缩短开发时间等方面的迫切需要。

“药用高分子材料学”这一课程学习的目的是使学生在熟悉高分子材料学基本概念与理论的基础上,掌握药物制剂中常用的天然高分子材料、合成以及半合成高分子材料的结构、物理化学性质、制备工艺、应用范围、安全性评价以及质量标准等,并且能够初步将这些基础知识应用在传统药物剂型以及缓释制剂、控释制剂、靶向制剂、长效制剂等现代药物新剂型中。

“药用高分子材料学”这一课程主要介绍以下两方面的内容:

(1) 高分子材料的一些基本知识,如高分子材料的命名、分类、化学结构、高分子材料的反应(缩聚、加聚和共聚等)、高分子材料的理化性能和表征技术等。

(2) 常见药用高分子材料的化学结构、物理化学性质、质量鉴定、安全性评价以及在药物制剂中的应用等。

目前,药用高分子材料正处于快速发展的阶段,50多年来已有部分品种载入国家药典,其生物安全性和结构稳定性也有相应的质量标准,因此对药用高分子材料学的学习有助于对有关标准更深入地理解,从而能够做到在制剂工业中更加合理地应用。

由上可见,“药用高分子材料学”这一课程的任务着重于一般高分子材料的理论知识和药用高分子材料的介绍与应用。

## 1.2 药用高分子材料与药剂学

### 1.2.1 高分子材料与药剂学的关系

药物一般不能直接供病人使用,为适应治疗、预防或诊断的需要,必须制成适合应用的剂型(如片剂、胶囊剂、注射剂、软膏剂、栓剂等),而某一剂型的具体品种就成为药物制剂,简称药剂。药物制剂是根据《中华人民共和国药典》或药品管理部门批准的标准,为适应治疗或预防的需要而制备的某种给药方式的具体品种,如头孢拉定胶囊、盐酸二甲双胍肠溶片、青霉素粉针剂等。

要将药物制成药物制剂,通常来说,需要药用辅料的参与。药用辅料广义上指的是能将药理活性物质制备成药物制剂的各种添加剂,而其中具有高分子特征的辅料一般被称为药用高分子辅料。长久以来,人们都把辅料看作是惰性物质,随着人们对药物在剂型中释放、吸收性能的深入了解,现在人们已普遍认识到,辅料有可能改变药物从制剂中释放的速度或稳定性,从而影响其生物利用度。国际药用辅料协会(IPEC)对药用辅料的定义是:在药物制剂中经过合理的安全评价且不包括生理有效成分或前体的组分,它们在药物制剂中的作用有:①在药物制剂制备过程中有利于成品的加工;②加强药物制剂的稳定性,提高生物利用度或病人的顺应性;③有助于从外观鉴别药物制剂;④增强药物制剂在储藏或应用时的安全性和有效性;⑤提高药物疗效,降低其毒副作用。

药用辅料在药剂中发挥着非常重要的作用,而在实际应用中药用辅料大多数都是高分子材料。可以说,高分子材料是药物制剂过程中的重要组成部分。高分子材料与药物制剂的关系可以简单地用图 1.2.1 表示。只有获得政府有关职能部门批准的、符合一定法规的药物制剂才能供病人使用。供病人使用的药物制剂中所用的药物、高分子材料也必须获得政府有关职能部门的批准,并符合相关法规。

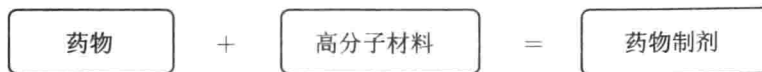


图 1.2.1 高分子材料与药物制剂的关系

### 1.2.2 高分子材料在药物制剂中的应用

药物制剂的性质和质量取决于所选用的高分子材料及其与药物之间的相互作用。药物从制剂中的释放行为,如释放速度、释放部位、释放方式(如脉冲释放等)取决于所选用高分子材料的性质。新型药物制剂或给药系统的设计和开发取决于新型药用高分子材料的开发。

药用高分子材料,依据它们的用途一般可分为三大类:①在传统剂型中应用的高分子材料;②控释、缓释制剂和靶向制剂中应用的高分子材料;③包装用的材料。

药用高分子材料按材料的来源分类有:①天然高分子材料,如蛋白质类(如明胶等)、多糖类(如淀粉、纤维素)、天然树胶(如阿拉伯胶等)等;②半合成高分子材料,如淀粉、纤维素的衍生物(如羧甲基淀粉、羟丙基纤维素)等;③合成高分子材料,如热固性树脂、热塑性树

脂等。按材料的稳定性分类有:可降解生物材料和惰性材料。

药用高分子材料按材料的种属分类有:无机生物材料、有机高分子生物材料、合金生物材料、微生物合成材料和生物技术合成生物材料等。

药用高分子材料按材料的特殊功能分类有:药用水凝胶材料、黏膜黏附性材料、双亲(亲水亲油)生物材料、离子聚合物及其复合物、生物可降解材料和惰性生物材料等。

药用高分子材料按给药系统(Drug Delivery System, DDS)分类有:控释给药系统(controlled or sustained release DDS)、微粒工程给药系统(particle engineering DDS)、靶向给药系统(targeting DDS)、智能给药系统(intelligent DDS)、经皮给药系统(transdermal DDS)、黏膜给药系统(mucosal DDS)、植入给药系统(implanting DDS)、多肽蛋白疫苗类药物给药系统(peptide, protein and vaccine DDS)和基因治疗给药系统(DNA DDS for gene therapy)。其中,微粒工程给药系统包括微球给药(microspheres or microcapsules)、纳米球或纳米囊给药(nanospheres or nanocapsules)、脂质体给药(liposome)、大分子胶束给药(macromolecule micelles)等。另外,还可依据材料的化学结构分类。以下将分别从6个方面介绍文献报道过的一些重要的药用高分子材料在药物制剂中的应用。

### 1. 作为片剂和一般固体制剂的辅料

口服固体制剂(如片剂和胶囊剂等)在临床中应用的最为广泛,一般在市售药物剂型中的比例占到80%以上,制备过程中常加入以下5类高分子材料充当稀释剂、黏合剂、崩解剂、润滑剂和包衣材料。

(1) 稀释剂:微晶纤维素、粉状纤维素、糊精、淀粉、预胶化淀粉等。

(2) 黏合剂:淀粉、预胶化淀粉、聚维酮、甲基纤维素、琼脂、海藻酸、卡波姆、羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、糊精、乙基纤维素、瓜尔胶、羟丙甲纤维素等。

(3) 崩解剂:海藻酸、微晶纤维素、明胶、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠、干淀粉、预胶化淀粉等。

(4) 润滑剂:聚乙二醇等。

(5) 包衣材料:传统的片剂是用糖浆包衣,费时而且耗能较大,而薄膜包衣操作简单,高分子材料的衣膜只要加20~100 μm厚就具有封闭孔隙和使粗糙表面变光滑的作用,并且也具有一定的防潮作用。常用的薄膜包衣材料可分为两类:

(i) 肠溶性包衣材料:肠溶性材料是耐胃酸且在十二指肠易溶解的聚合物。常用的肠溶性包衣材料有丙烯酸树脂等。

(ii) 水溶性包衣材料有海藻酸钠、明胶、淀粉衍生物、水溶性纤维素衍生物等,另加入泊洛沙姆或聚乙二醇则具有共混增塑等作用。

### 2. 作为缓释、控释制剂的辅料

高分子材料在现代药剂学中的重要用途之一是作为药物传递系统的组件、膜材和骨架,药用高分子材料的发展促进了药物制剂技术的突飞猛进,通过合成、改性、共混和复合等方法,一些高分子材料在分子尺寸、电荷密度、疏水性、生物相容性、生物降解性和增加智能官能团等方面呈现出理想的特殊性能,尤其是在缓、控释制剂的开发应用中。缓、控释给药的机制一般可分为5类:扩散、溶解、渗透、离子交换和高分子接枝。以下就前4类传递系统常用的高分子材料分别介绍如下:

(1) 具有渗透作用的高分子渗透膜。这类高分子渗透膜具有不同的水蒸气透过性,按照每25 μm厚的膜24 h水蒸气的透过量(以g/100 cm<sup>2</sup>为单位)可以进行排序,从大到小的

顺序依次为聚乙烯醇(0.155)、聚氨酯(0.046~0.155)、乙基纤维素(0.12)、醋酸纤维素(0.06~0.12)、醋酸纤维素丁酸酯(0.078),流延法制得的聚氯乙烯(0.016~0.031),挤出法制得的聚氯乙烯(0.009~0.016)、聚碳酸酯(0.012)、聚氟乙烯(0.005)、乙烯/醋酸乙烯共聚物(0.002~0.005)、聚酯(0.003)、聚偏二氯乙烯(0.002)、聚乙烯(0.001)、乙烯/丙烯共聚物(0.001)、聚丙烯(0.001)、硬质聚氯乙烯(0.001)。

(2) 用于扩散控释的材料。扩散控释包括膜控释和骨架控释。常用的有纤维素衍生物、壳多糖、胶原、尼龙、聚烷基氰基丙烯酸酯、聚乙烯、乙烯/醋酸乙烯共聚物、聚氯乙烯和硅橡胶等。

(3) 溶解、溶蚀或生物降解的材料以及能形成水凝胶的材料。常用的有交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、甲壳素、明胶、羟丙甲纤维素、聚乙二醇、聚乙醇酸、聚乳酸、聚乙醇酸/聚乳酸共聚物、聚己内酯、交联聚维酮和黄原胶等,这一类聚合物具有水溶性、水不溶性或生物降解性等不同的性质,药物释放通过水膨化层的扩散、高分子链的松弛或高分子链的断裂等作用。

(4) 离子交换树脂。离子交换树脂由能解离成大量离子基团的高分子聚电解质交联而成,可用于离子药物的控制释放,具有水不溶性,根据其解离反离子的电性不同可分为阳离子交换树脂和阴离子交换树脂。目前用于药物制剂的离子交换树脂有波拉克林交换树脂(即二乙烯苯/甲基丙烯酸钾共聚物,英文名 polacrillin potassium,商品名 AmberliteIRP)等。

### 3. 作为液体制剂或半固体制剂的辅料

这类高分子材料有纤维素衍生物、卡波姆、泊洛沙姆、聚乙二醇和聚维酮等,充当制剂中的基质、助悬剂、胶凝剂、乳化剂、分散剂、增溶剂和皮肤保护剂等。

### 4. 作为生物黏附性材料

生物黏附性是指天然或合成的药用高分子材料所具有的能够黏附到腔道黏液或上皮细胞的能力,将具有生物黏附性的药用高分子材料与药物混合能显著增强药物与黏膜接触的紧密性和持久性,常见的这一类高分子材料有纤维素醚类(羟丙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠)、海藻酸钠、卡波姆、聚卡波非(polycarbophil)、聚乙烯醇及其共聚物、聚维酮及其共聚物、瓜尔胶、羧甲基纤维素钠及聚异丁烯共混物等。

### 5. 用作新型给药装置的组件

这类聚合物为水不溶性,有乙烯、醋酸乙烯共聚物、聚酰胺、硅橡胶、对苯二甲酸树脂、聚三氟氯乙烯和聚氨酯树脂等。

### 6. 用作药物产品的包装材料

属于这类的高分子材料有高密度聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚碳酸酯、氯乙烯和偏氯乙烯共聚物等。

## 1.3 药用高分子材料的发展概况

### 1.3.1 药用高分子材料的发展历史

药用高分子材料学作为一门新兴的学科,可追溯到高分子化学工业发展的近半个世

纪,如果将天然的高分子材料也包括在内的话,其历史可与药用辅料的历史并驾齐驱。通常人们将药用高分子材料的发展分为三个阶段。

第一阶段:人类的远古时代至20世纪30年代。

这一阶段是人类无意识的应用药用高分子材料的阶段。早在远古时期,天然高分子材料就作为药用辅料的重要组成部分被广泛应用,如我国东汉著名的医学家张仲景在《伤寒论》和《金匱要略》中曾经记载采用动物胶汁和淀粉糊等药用天然高分子材料作为中药制剂的赋形剂。千百年来,中药制剂及辅料的特点之一就是药辅合一,植物中大量的纤维素、淀粉、动物中的蛋白质、胶汁和蜂蜜中的多糖等都是药用天然高分子材料,直到20世纪初,纤维素、淀粉、多糖、蛋白质、胶汁和黏液汁依然是传统制剂中不可缺少的赋形剂、崩解剂、填充剂和黏合剂。虽然高分子的概念形成得较晚,但药用高分子材料的出现和使用却伴随着整个药物制剂的发展史。

第二阶段:20世纪30年代至20世纪60年代。

这一阶段产生了一大批至今还具有重要意义的药用高分子材料,如聚氯乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯和聚碳酸酯等。1920年德国人史道丁格(Standinger)发表了具有划时代意义的论文《论聚合》,提出了“高分子”和“长链大分子”的概念,这一概念在法拉第学术会议上得到了广泛的认同,他所预言的含有某些官能团的有机物可以通过官能团间的反应而聚合,例如聚苯乙烯和聚甲醛等,后来都得到了证实。1930年,史道丁格发现了高聚物溶液的黏度与分子量之间的关系,推动了当时塑料等工业的蓬勃发展。为了表彰史道丁格在分子领域中的杰出贡献,瑞典皇家科学院于1953年授予他诺贝尔化学奖,史道丁格成为高分子科学的奠基人。随着对高分子材料的认识,大批化学家投入聚合物的合成和新材料的研发中,20世纪30年代合成了聚维酮,40年代醋酸纤维素产生并应用于片剂的包衣材料,50年代亲水性水凝胶用于缓控释制剂,60年代以药用高分子材料为原料的微囊诞生,此后大批合成及天然改性高分子材料的出现为药物制剂的发展提供了坚实的基础。

第三阶段:20世纪60年代至今。

这一阶段是药用高分子材料学与药物制剂学有机融合并推动药物制剂学快速向前发展的时代。20世纪60年代末至70年代初,国际上提出了功能高分子的概念,即依据分子结构和功能的关系理论,设计和合成新结构的高分子,以此制备具有功能的新材料,与此同时,北京大学冯新德教授率先在国内提出生物高分子的概念,将高分子引入医学与药学领域。随着高分子材料在缓释、控释和靶向制剂中的广泛应用,药用高分子材料的某些特殊属性,如渗透性、吸附性、生物相容性、生物可降解性和生物黏附性等越来越多地被开发出来。此外,高分子材料学还从理论上解决了制剂发展中的许多问题,如从润湿理论、扩散理论、吸附理论和黏合理论等四方面解释了高分子材料与人体组织黏膜间的相互作用,此理论不但使生物黏附材料在胃、眼、口腔和鼻等黏膜给药系统得到广泛的应用,也为缓控释、靶向和智能化给药提供了更多的材料选择。

近20年来,药用高分子材料与药物制剂相互融合相互促进,从常规制剂到药物传递系统,从普通水凝胶到智能化给药,药用高分子材料在蛋白质转运、纳米制剂和基因药物上的应用再次证明它存在的价值和不可代替性,在美国、日本和欧洲,每年有数十种新的药用高分子材料上市并应用于药物制剂,文献杂志上介绍的新材料、正在开发的新产品以及取得的专利更是不计其数。专家预言,21世纪新型高分子材料具有的特殊性能将成为研发新制



剂和新剂型的核心技术。

### 1.3.2 药用高分子材料的发展趋势

近年来,化学药物的开发越来越艰难,新药上市的数量在逐年下降,常规剂型在国际市场上的销量停滞不前,而采用新的药用高分子材料制备的新剂型如口腔速崩片、胃漂浮片和结肠靶向制剂等新型产品的需求量逐年增大,可以说未来的国际医药市场将是新制剂和新剂型的天下。现代药物剂型与制剂正向着多样化、复杂化和专一化的方向发展,为其服务的药用高分子材料也必须发展变化。其总体发展趋势如下:

#### 1. 品种、规格的多样化

由于剂型与制剂的多样化,与之相适应的药用材料也必须多样化,才能满足制剂的需要,药用材料很难像传统“辅料”那样,一个品种一种规格的“辅料”就可满足多种剂型的需要。由于新剂型对载体有特殊的功能要求,使得载体应用范围变窄,这就要求有不同种类、不同规格的材料供市场选择。比如现代皮下埋植剂型,载体要求在体内有一年以上的缓控释作用,只能选取相应降解周期的材料,如聚己内酯(PCL),且必须有一定大小的分子量,否则达不到制剂设计要求。

#### 2. 材料分子结构的复杂化

从近几年药用高分子材料的发展趋势看,每年新增的材料大部分都是人工合成的药用高分子材料,另外还有对已有天然、半天然材料的改性,这些合成与改性材料的分子结构比以前更加复杂。例如,最初脂质体组成的材料一般为磷脂与胆固醇类,磷脂类主要包括卵磷脂和大豆磷脂,这种脂质体具有一般的所谓被动肝靶向,易被单核巨噬细胞系统(MPS)吞噬。如果将一般脂质体改为长循环脂质体,则原有天然磷脂类材料必须先换成人工合成的膜材料二硬脂酸磷酸乙醇胺(DSPE),然后再接上 PEG 链,才能够避免 MPS 的吞噬,后者的材料只能靠合成得到。其他如热敏脂质体和 pH 敏感脂质体等的材料也同样需要在普通脂质体材料的基础上进一步改性得到。

#### 3. 材料功能的专一化

由于现代剂型与制剂要求的功能越来越专一,同样也要求其载体材料功能的专一化,如口服结肠定位黏附系统,要求材料在酸碱及一般蛋白酶环境中必须很稳定,只有在偶氮还原酶环境中才发生降解,并且还必须具有一定的黏膜黏附作用,这样的材料在自然界中目前尚未发现,只有通过人工合成,且这个大分子除具有可被偶氮还原酶作用的偶氮键,必须能抗酸、碱与耐蛋白酶外,还必须具备黏附性的基团,如多糖支链、羧基、羟基等。这样的大分子是复杂的,也是专一的,几乎与释药系统呈对应关系。

#### 4. 向专门化、集团化、高技术、高附加值方向发展

上述三个特点,决定了药用高分子材料生产的以下几个特点:

(1) 生产专门化:由于药用高分子材料的功能专一化,使产品的可应用范围变窄。由于材料结构的复杂化,使得生产工艺程序复杂化,这只有专门化生产才能实现,不可能像生产“辅料”那样,作为工业产品的“副产物”。

(2) 生产集团化:由于产品应用范围窄和社会需求量少,使产品市场小,如果产品单一、规格不多,必然在生产上难以形成规模,这就必须将小厂合并形成集团,才能形成具有一定

规模与一定效益的企业,才能在社会竞争中生存。

(3) 高技术、高附加值:药用高分子材料,特别是具有特殊功能的材料,技术难度大、工艺复杂、生产设备昂贵。通常产品技术含量越高,具有越高的附加值。如制备脂质体的原料,有的1g价值几千元,并不亚于一般的抗癌原料药,这是传统“辅料”不可能与之比拟的。

### 1.3.3 我国药用高分子材料发展现状与展望

国外药用高分子材料的发展起步于20世纪中期,经过半个多世纪的发展,已经逐渐形成了专业化的研发机构、规模化的生产能力以及较完善的质量标准体系。我国药用高分子材料的研究和开发起步较晚,与欧美制药巨头相比,无论在质量还是在数量上都还有一定的差距,有关高分子材料理化性质和生物学性质的测试还不全面。曾经有专家给国内制剂落后的现状加了三个脚注:品种少、附加值低、制剂技术差。这与国内药用辅料工业的落后以及“重原料,轻制剂”的观念有关。我国的改革开放方针和政策为我国医药工业和药用高分子材料的发展创造了良好的机会和环境,特别是加入WTO以后的十余年来,中国已有相当数量的药用高分子材料被开发和应用,如淀粉的改性产物(羧甲基淀粉钠、可压性淀粉等)、纤维素及其衍生物(微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、羟丙甲纤维素等)、丙烯酸树脂类(肠溶型、胃崩型、胃溶型、渗透型等)等,有的已具有大吨位的生产能力。合成的聚合物,如泊洛沙姆、卡波姆、聚维酮、聚乳酸、己内酯/丙交酯嵌段共聚物、聚乙二醇、聚乙烯醇、乙烯/醋酸乙烯共聚物(EVA)、苯乙烯/二乙烯苯树脂、聚甲基丙烯酸、乙氧基乙酯、聚乳酸、聚甲基氰基丙烯酸、交联羧甲基纤维素和乳酸/羟基乙酸共聚物等,有的已获生产批准,有的还在开发之中。应用于药物包装的高压聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚碳酸酯、聚酯等塑料,近年来发展速度相当快。塑料眼药水瓶、软膏管、水剂瓶、薄膜袋、聚氯乙烯和铝箔复合材料泡罩包装等都已普遍使用。

在现代药物制剂向着多样化、复杂化、专一化发展的前提下,我国的医药工业正面临着机遇和挑战,必须化机遇与挑战为压力与动力,推动我国药物新剂型与新制剂的改革,促进我国药用高分子材料的研制与开发,改变我国药用高分子材料和制剂落后的局面。对于国家政策管理层面,国家正在改变重“主”轻“辅”的观念,国家医药十二五规划纲要中明确了要大力加强对新型药用高分子材料开发的力度与投入,新建集药用高分子材料研制、开发、生产和销售为一体的基地,同时教育部计划将来在药学院中增设药用高分子材料专业,培养一批既具有药剂学理论基础,又具有研究、开发药用新材料的人才,以满足医药工业发展的需要。与此同时,加强药用高分子材料学科和现代药剂学的合作与相互渗透,加强药学院与理工院校科研人员间的相互合作,让从事药剂学工作的人员多懂些高分子材料科学知识,让从事高分子材料研究的人员多了解些药剂学知识,为药用高分子材料学科的发展提供强大的技术保障。因此,药用高分子材料的研究在我国有非常广阔的发展前途,重点将主要体现在以下几个方面:

(1) 开发性能优良、国外已收载入法定文件中的药用高分子,如高黏度羟丙基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙甲纤维素酞酸酯、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、聚醋酸乙烯酞酸酯、交联聚维酮、聚乳酸、聚乳酸/聚乙醇酸共聚物、高黏度脱乙酰壳多糖和聚卡波非等。

(2) 利用天然资源及化学修饰方法,寻找新的可供药用的高分子材料,特别是能改善药



物释放及传递性能,提高溶出度和释放度、生物黏着性及溶胀性,较小的毒性、刺激性和免疫抗原性的高分子辅料。另外还可改善在高速压片时片剂成形的速度或防止辅料与药物相互作用的辅料。

(3) 针对现已开发应用的高分子辅料规格不齐和型号不全的情况,对原有已生产的药用材料应扩大品种数量,增加商品型号与规格,如乙基纤维素(中型号、标准型号)、羟丙甲纤维素(HPMC2910、2208、2906)、微晶纤维素(avicel PH101、PH102、PH103)、卡波姆(Carbomer 910、934、934P、940、941、1342)、泊洛沙姆(poloxamer 188、237、338、407)等,让制剂工作者有更多的选择。

(4) 鼓励企业参与开发新的化学实体(NCE)。由于辅料不像药品,使用者是药厂,附加值相对较低,长期的安全性试验投资大、回收期长,因此需要政府在政策上予以适当倾斜,在资金上予以帮助。

(5) 开展再加工辅料产品的研究和生产,如多种辅料的微丸、微球、微粒、复合辅料以及薄膜包衣的水分散体等,以改善各种常用辅料的应用性能。

(6) 完善药用高分子辅料的质量标准,全面开展工艺和物理化学性能的研究,缩短与国外质量的差距。经典的对辅料的研究,一般只限于物理药学方法,如溶解度、吸水性、挥发性和有限的功能性研究,而现代的辅料研究除此之外,还要利用材料学的方法,进行辅料的多种功能性的研究,如片剂辅料要研究可压性、流动性、成粒性、松密度或实密度、与水分的相互作用等,这类性质对于优化处方和有效地传递药物具有重要的意义。

## 1.4 有关药用高分子材料的国内外法规和参考资料

在现代的制剂工业中,从包装到复杂的药物传递系统,都离不开辅料。作为药品重要组成部分之一的药用辅料,由于在制剂中的比例较大,对药品的安全性和质量的可控性都起到了举足轻重的作用,因此药品及其有关辅料的管理也一直受到国家政府的重视。作为一名药物制剂从业人员,不但要了解遵守国家药品立法的重要意义,而且要懂得如何更好地去执行它。

1985年7月1日起实施的《中华人民共和国药品管理法》(以下简称《药品管理法》),全面系统地规定了针对药品及其有关材料的管理。《药品管理法》第二章第六条规定指出,“生产药品所需的原料、辅料以及直接接触药品的容器和包装材料,必须符合药用要求。”药用高分子材料作为药用辅料或包装材料理所当然地也应当符合《药品管理法》中的所有规定。

1988年1月20日,我国卫生部发布了《关于新药审批管理的若干补充规定》。按照规定,新辅料分为两类,第一类指我国创制的或国外仅有文献报道的药物辅料,以及已有的化学物质首次作为辅料应用于制剂的;第二类指国外已批准生产并应用于制剂的药用辅料,以及已有的食品添加剂首次作为辅料应用于制剂的。对这两类辅料生产应提供的申报资料有具体规定。此外,国家药典及地方卫生行政部门的辅料标准也对药用高分子材料和用于医药品的包装材料有要求。

2000年4月,国家药品监督管理局颁布了《药品包装用材料容器管理办法(暂行)》,该

办法规定了药品包装材料的分类与标准、注册管理和监督管理,是专业工作的政策依据。

2001年2月28日,全国人大常委会通过了修改的《中华人民共和国药品管理法》,其中第二章第十一条规定生产药品所需的原料辅料必须符合药典要求。第六章第四条还规定了有关药品包装的管理等事项。

2002年8月,国务院颁布了《中华人民共和国药品管理法实施条例》,规定生产药品所需的原料、辅料以及直接接触药品的容器和包装材料,必须符合国家的相关规定。

2005年6月21日,国家食品药品监督管理局注册司为规范药用辅料注册申报,颁布了《药用辅料注册申报资料要求》。该要求首次定义新的药用辅料为首次在我国生产并应用的药用辅料,并对新的药用辅料注册申报资料提出了一系列的要求。

2006年3月23日,为加强药用辅料的生生产管理,保证药用辅料的质量和安,国家食品药品监督管理局在充分征求各方面的基础上,发布了《药用辅料生产质量管理规范》。这是我国第一次由监管部门全面系统地对药用辅料进行GMP管理的官方文件,该管理规范规定了药用辅料生产企业实施GMP质量管理的基本范围和工作要点,对药用辅料的生产品质量起到了重要的保障作用。

其他的管理规定如高分子材料的应用性能及物理化学性质的质量要求,在我国国家标准总局和化学工业部发布的有关树脂、塑料及试验方法的国家标准和部颁标准中都有规定。

对于药物及其相关材料的研究和开发,发达国家在几十年的实践中已逐步形成了一套比较完整的技术要求,并积累了丰富的经验。国际标准化组织制定了统一标准的方法(ISO 9000),1995年药用辅料协会经过协商发布了大批量生产辅料的GMP指导原则,2001年经过修改以适应ISO 9000:2000的要求。历经4年,IPEC以ISO 9001为基础,继续进行GMP指导原则的研究,其初稿先后经过IPEC欧洲委员会和日本委员会的评阅,最终形成了全球性大部分国家可能被接受的原则。而这一原则,一般认为可以保证辅料生产的安全并符合大部分国家药典的规定。

由于各国对药用高分子材料的检测标准不一致,造成国际市场上的供货货源鱼龙混杂,因此世界上一些主要工业发达国家(美国、日本和欧盟国家)的药品管理部门和生产部门成立了人用药品注册技术要求国际协调会(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)。1991年以来,ICH经过数年的研讨、协商,已经协调了一些高分子辅料的标准依据,如以美国药典为蓝本的有微纤维素、玉米淀粉、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、粉状纤维素、醋酸纤维素、醋酸纤维素酞酸单酯、羟丙基纤维素和低取代羟丙基纤维素等;以欧洲药典为蓝本的有乙基纤维素和羟乙基纤维素;以日本药典为蓝本的有聚维酮、羟丙甲纤维素和甲基纤维素等。药用辅料手册标准实验法(HPE laboratory methods)包括有粉末压制特性、密度、松密度及摇实密度、流动性、平衡水分、颗粒脆碎度、粒度、扫描电镜、溶解度、吸水及脱水图像、吸附等温线和比表面等粉体材料学及物理化学性能的测定法,在欧美国家还具有标准方法的性质。

美国药学会和英国药学会编写的《简明药物手册》中,记载了近十年来有关药用高分子辅料的光谱图以及系统的物化性质等,具有很高的参考价值。而由美国药学会和英国药学会合编的另一本《药用辅料手册》中,详细地记载了每一种药用辅料被相应国家和地区批准