

普通高等教育药学类规划教材

药用高分子材料学

(供药物制剂、药学专业用)

郑俊民 主编

中国医药科技出版社

普通高等教育药学类规划教材

药用高分子材料学

(供药物制剂、药学专业用)

主编 郑俊民 (沈阳药学院)

主审 贺智端 (中国科学院长春
应用化学研究所)

编者 平其能 (中国药科大学)

中国医药科技出版社

登记证号：(京)075号

内 容 提 要

本书为高等医药院校药物制剂及药学(本科)专业用的教科书,书中简要地叙述了药用高分子材料的基本知识(命名、构成、分类、结构和化学)及这些材料涉及药物制剂研究和生产方面的理化特性;具体介绍了40种药用高分子材料的来源、制法、性质和应用。此外对药用高分子包装材料也作了简述。本书内容丰富新颖,涉及面广,对一些近年国外新开发的药用辅料也作了介绍。本书可作为教科书及药物制剂厂、研究部门的参考书。

普通高等教育药学类规划教材
药用高分子材料学
(供药物制剂 药学专业用)

主编 郑俊民

*

中国医药科技出版社 出版
(北京西外北礼士路甲 38 号)
(邮政编码100810)

北京市卫顺印刷厂 印刷
新华书店北京发行所发行

*

开本787×1092mm^{1/16} 印张9
字数 193千字 印数 1—1600
1993年4月第1版 1993年4月第1次印刷
ISBN 7-5067-0667-9/G·0032

定价：4.20元

前 言

由国家医药管理局组织规划的供高等医药院校药物制剂、药学专业(本科)用的《药用高分子材料学》与读者见面了。

最近25年来,药用高分子材料突飞猛进的发展改变了药物制剂产品的面貌,许多新型的_{药物传递系统(控释制剂、皮肤和粘膜等部位的新的给药装置)}的问世反过来又成为推动药用高分子材料发展的动力。因此,给药物制剂专业的学生增加一定的药用高分子材料的知识,对于推动制剂品种的更新,改善药物制剂产品的结构,提高一般药物制剂的质量和效能,不论就现实和潜在的意义来看,都具有不可忽视的作用。

本书共分6章,包括高分子的概论、高分子化学、高分子材料的物理化学性质、天然药用高分子材料、合成药用高分子材料、药用高分子包装材料等方面的知识、内容简明扼要,力求能适应学生将来实际工作的需要。

本书的执笔人:

绪论、第三、四章:郑俊民(沈阳药学院)

第一、五章:平其能(中国药科大学)

第二章:崔冬梅(沈阳药学院)

第六章:翟红莲(中国药科大学)

中国科学院长春应化所贺智端研究员对全书作了细致而认真的审阅和修改,在此表示深切的谢意!

编 者

1992年2月

目 录

绪论	1
第一章 概论	5
第一节 高分子材料的基本概念	5
一、高分子链的构成	5
(一) 高分子的定义	5
(二) 重复单元	6
二、高分子的命名	7
(一) 习惯命名	7
(二) 商品名称	7
(三) 系统命名	8
三、高分子的分类	9
(一) 习惯分类法	9
(二) 科学分类法	11
第二节 高分子链结构	13
一、高分子的结构特点	13
二、高分子链的近程结构	14
(一) 高分子链结构单元的键接顺序	14
(二) 支链、交联和端基	16
(三) 高分子链的构型	16
三、高分子链的远程结构	18
(一) 高分子链的内旋转与构象	18
(二) 高分子链的柔性	18
第三节 高分子聚集态结构	19
一、分子间作用力	19
二、聚合物的结晶态	20
(一) 结晶聚合物的主要特征	20
(二) 聚合物的结晶过程	21
(三) 影响结晶过程的因素	22
(四) 结晶对聚合物性能的影响	23
(五) 高分子聚集态结构模型	23
三、聚合物的取向态	23
(一) 聚合物的取向模型	23
(二) 聚合物取向后的性能变化	24
四、高分子的织态结构	24

(一) 织态结构的形成	24
(二) 共混聚合物的性能	25
第二章 高分子化学	27
第一节 连锁聚合	27
一、自由基聚合	27
(一) 自由基聚合的引发剂	27
(二) 自由基聚合的反应机理	29
二、自由基共聚合	30
(一) 竞聚率	30
(二) 竞聚率与共聚物的组成	31
(三) 转化率与共聚物的组成	31
三、阴离子聚合	32
(一) 阴离子聚合反应的引发剂与单体	32
(二) 阴离子聚合的反应机理	32
(三) 影响阴离子聚合反应的因素	34
第二节 逐步缩合聚合	34
一、线型缩聚反应的特征	35
(一) 形成大分子过程的逐步性	35
(二) 缩聚反应的成环性	35
(三) 缩聚反应的可逆性	35
二、聚合度与反应程度和平衡常数的关系	36
(一) 聚合度与反应程度	36
(二) 聚合度与平衡常数	36
三、线型缩聚反应分子量的控制	36
第三节 聚合物的化学反应	37
一、聚合物的化学转化反应	37
(一) 聚合物化学转化反应的特征	37
(二) 影响官能团反应能力的因素	37
(三) 聚合物化学转化反应的应用	38
二、聚合物的降解与老化	39
(一) 热降解	39
(二) 其它降解	41
(三) 老化及防止措施	41
第四节 聚合反应的实施方法	41
一、本体聚合	41
二、悬浮聚合	41
三、溶液聚合	42
四、乳液聚合	42
五、界面缩聚	42

六、辐射聚合	43
第三章 高分子材料的物理化学性质	45
第一节 高分子溶液的理化性质	45
一、溶胀与溶解	45
(一) 溶胀	45
(二) 溶解	45
二、溶解过程热力学	48
三、判断溶解度及相容性的一般规律	48
四、凝胶(胶冻)	49
第二节 高分子的分子量和分子量分布	50
一、高分子分子量概述	50
(一) 高分子分子量特点	50
(二) 分子量常用的表达方法	50
(三) 分子量对高分子物理性质的影响	51
二、分子量分布	51
(一) 分子量分级方法	51
(二) 分子量分布曲线	52
三、分子量及分布的测试法	53
(一) 端基测定法	53
(二) 粘度法	53
(三) 光散射法	54
(四) 凝胶色谱法	54
第三节 高分子材料的力学性质	54
一、温度和力学状态	54
(一) 高分子热运动的特点	54
(二) 高分子的物理状态	55
(三) 玻璃化温度、粘流温度、熔体指数	55
(四) 影响玻璃化温度的一些因素	56
二、高分子材料的力学性能	56
(一) 应力与应变	56
(二) 粘弹性	56
(三) 蠕变	57
(四) 应力松弛	57
(五) 抗张强度	58
第四节 药物通过聚合物的扩散	58
一、药物通过聚合物的传质过程	58
(一) Fick扩散	59
(二) 非Fick扩散	61
二、扩散系数	61

第四章 天然药用高分子材料	63
第一节 淀粉及其衍生物	63
一、淀粉	63
(一) 来源与制法	63
(二) 化学结构	63
(三) 性质	65
(四) 应用	66
二、预胶化淀粉(可压性淀粉)	66
(一) 来源与制法	66
(二) 性质	67
(三) 应用	67
三、羧甲基淀粉钠(乙醇酸钠淀粉)	67
(一) 来源与制法	67
(二) 性质	68
(三) 应用	68
第二节 纤维素及其衍生物	68
一、纤维素	68
(一) 来源	68
(二) 化学结构	68
(三) 性质	69
(四) 应用	70
二、粉状纤维素	70
(一) 来源与制法	70
(二) 性质	70
(三) 应用	70
三、微晶纤维素	70
(一) 结构与制法	70
(二) 性质	71
(三) 应用	71
四、纤维素酯类	71
(一) 醋酸纤维素	71
(二) 醋酸纤维素酞酸酯	73
(三) 醋酸纤维素丁酸酯	74
五、纤维素醚类	74
(一) 羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠和羧甲基纤维素钙	74
(二) 甲基纤维素	76
(三) 乙基纤维素	76
(四) 羟丙基纤维素和低取代羟丙基纤维素	77
(五) 羟丙基甲基纤维素	79

六、纤维素醚的酯类	80
(一) 羟丙基甲基纤维素酞酸酯	80
(二) 醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯	81
第三节 其它天然药用高分子材料	82
一、阿拉伯胶	82
(一) 来源与制法	82
(二) 性质	82
(三) 应用	83
二、明胶	83
(一) 来源与制法	83
(二) 性质	84
(三) 应用	85
三、瓜尔豆胶	85
(一) 来源与制法	85
(二) 性质	86
(三) 应用	86
四、壳多糖和脱乙酰壳多糖	86
(一) 来源与制法	86
(二) 性质	87
(三) 应用	87
第五章 合成药用高分子材料	89
第一节 丙烯酸类均聚物和共聚物	89
一、聚丙烯酸和聚丙烯酸钠	89
(一) 化学结构和制备	89
(二) 性质	90
(三) 应用	91
二、交联聚丙烯酸钠	91
(一) 化学结构和制备	91
(二) 性质	91
(三) 应用	92
三、卡波沫(丙烯酸-烯丙基蔗糖共聚物)	92
(一) 化学结构和制备	92
(二) 性质	92
(三) 应用	93
四、丙烯酸树脂(甲基丙烯酸(酯)共聚物)	94
(一) 化学结构和制备	94
(二) 性质	95
(三) 应用	97
五、压敏粘合剂用丙烯酸类树脂	98

(一) 化学结构和制备	98
(二) 性质	99
(三) 应用	99
第二节 乙烯基类均聚物和共聚物	99
一、聚乙烯醇	99
(一) 化学结构和制备	99
(二) 性质	99
(三) 应用	101
二 聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)	101
(一) 化学结构和制备	101
(二) 性质	102
(三) 应用	103
三 交联聚维酮(交联聚乙烯吡咯烷酮)	104
(一) 化学结构和制备	104
(二) 性质	104
(三) 应用	104
四 乙烯-醋酸乙烯(酯)共聚物	104
(一) 化学结构和制备	104
(二) 性质	105
(三) 应用	106
第三节 环氧乙烷类均聚物和共聚物	106
一、聚乙二醇	106
(一) 化学结构和制备	106
(二) 性质	106
(三) 应用	108
二、聚氧化乙烯蓖麻油衍生物	109
(一) 化学结构和制备	109
(二) 性质	109
(三) 应用	110
三、泊洛沙姆	110
(一) 化学结构和制备	110
(二) 性质	111
(三) 应用	113
第四节 其它合成药用高分子材料	113
一、二甲基硅油	113
(一) 化学结构和制备	113
(二) 性质	114
(三) 应用	114
二、硅橡胶	114

(一) 化学结构和制备	114
(二) 性质	115
(三) 应用	115
三、聚有机硅氧烷压敏胶	116
(一) 化学结构和制备	116
(二) 性质	116
(三) 应用	116
四、聚乳酸	117
(一) 化学结构和制备	117
(二) 性质	117
(三) 应用	118
五、乳酸-羟基乙酸共聚物	118
(一) 化学结构和制备	118
(二) 性质	118
(三) 应用	118
第六章 药用高分子包装材料	120
第一节 药用高分子包装材料及包装形式	120
一、几类药用高分子包装材料	120
(一) 聚氯乙烯	120
(二) 聚乙烯	121
(三) 聚丙烯	121
(四) 聚苯乙烯	122
(五) 聚酯(聚对苯二甲酸乙二醇酯)	122
二、高分子包装材料中常用添加剂	123
(一) 增塑剂	123
(二) 稳定剂	123
(三) 抗氧化剂	124
(四) 抗静电剂	124
(五) 润滑剂	124
三、药用包装形式简介	124
(一) 单层药袋	124
(二) 复合药袋	124
(三) 泡罩包装	125
(四) 中空容器	125
(五) 特殊包装	125
第二节 药用高分子包装材料的基本要求和性能测试	125
一、药用高分子包装材料的性能要求及测试法	125
(一) 机械强度及其测试法	125
(二) 热稳定性及其测试法	126

(三) 气密性及其测试法.....	126
(四) 吸水性和吸湿性及其测试法.....	126
(五) 透明性和遮光性及其测试法.....	127
二、药用高分子包装材料的安全性.....	127
(一) 毒性.....	127
(二) 吸着性.....	128
(三) 溶出性.....	128
三、药用高分子包装材料的评价方法.....	128
(一) 生物学方法.....	129
(二) 物理化学试验.....	129

绪 论

课程的目的和任务 药用高分子材料学是适应药剂学发展需要而设置的新课程。在过去的 50 多年里, 高分子材料有了飞速的发展, 其大量地应用于工业, 农业和国防等领域。在药剂学领域, 应用天然高分子材料作为各种制剂的辅料已有久远历史, 从 60 年代起, 人工合成的高分子材料在新型的药物传递系统中几乎成了不可缺少的组成部分。合成的或半合成的药用高分子材料, 在药物制剂中显示了它们特殊的优良性能。如对药物的渗透性、成膜性、粘着性、润湿性、溶解性、吸水膨化性和增稠性等有明显的影响, 因此, 了解和熟悉高分子材料的基本知识, 已成为药物制剂技术人员的迫切需要。

本课程的目的, 是使学生了解高分子材料学的最基本理论和药剂学中常用的高分子材料 (pharmaceutically applicable polymer) 的物理化学性质、性能及用途, 并能初步应用这些基本知识来理解和研究高分子材料在一般药物制剂、长效、控释及缓释制剂中的应用。因此, 本课程的任务主要介绍下列两方面的基本知识:

- (1) 高分子材料的一般知识, 如命名、分类、化学结构; 高分子材料的化学反应(缩聚、加聚、共聚、聚合物的改性与老化); 高分子材料的化学特性和物理、力学性能;
- (2) 药用高分子材料的来源、生产、化学结构、物理化学性质和应用。

目前, 药用高分子材料正处于初步发展阶段, 已经有一些品种载入国家药典, 其应用的安全性和结构的稳定性已有质量标准来保证, 学习高分子材料学有助于对有关标准的理解, 从而做到合理的应用。

由上可见, 本课程的任务只着重于一般高分子材料的理论和药用辅料的介绍, 至于近年来药用高分子化合物的另外一些重要分支——高分子药物 (polymeric drugs), 即把生理活性物质用化学的方法挂接到高分子上, 使其达到长效和持续释放药物的目的; 或本身具有强烈活性的高分子化合物等等都不属于本课程的内容。

高分子材料在药剂学中的应用 纵观 1960 年以来, 在药物制剂中比较重要的进展, 如 1964 年的微囊, 1965 年的硅酮胶囊和共沉淀物, 1970 年的缓释眼用治疗系统 (ocuset), 1973 年的毫微囊、宫内避孕器, 1974 年的微泵、透皮吸收制剂以及近年来的漂浮制剂等的发明和创制, 都离不开高分子材料的应用。高分子材料作为药物载体的先决条件是: ① 适宜的载药能力; ② 载药后有适宜的释药能力; ③ 无毒、无抗原性并具有良好的生物相容性。为适应制剂加工成型的要求, 还需具备适宜的分子量和物理化学性质。以下先分别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。

一、作为固体制剂的辅料

属于这类的高分子材料有甲基纤维素, 乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、醋酸纤维素、丙烯酸树脂类、聚乙烯醇等等, 品种繁多, 型号各异, 在固体剂型中起的作用不同, 可作片剂的骨架、结合剂、崩解剂、吸收剂、包衣材料、肠溶衣材料或作水不溶性限速薄膜。

二、作为液体制剂或半固体制剂的辅料

属于这类的高分子材料有纤维素的酯及醚类、卡波沫、泊洛沙姆、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮等，它们可作共溶剂、脂性溶剂、助悬剂、胶凝剂、乳化剂、分散剂、增溶剂和皮肤保护剂等。

三、用作新型的给药装置的组件

这类聚合物为水不溶性，有乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、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等。

四、用于控释制剂中作药物载体（生物降解聚合物）

属于这类的高分子材料有聚酯（聚D,L-乳酸、聚乙醇酸-聚乳酸共聚物、聚己内酯），聚酰胺（聚氨基酸），聚原酸酯和聚酸酐等等，这类聚合物特别适用于外科植入物，吸收性肠线，药物控释片和注射给药的微球等等，在体内能进行生物降解而形成无毒的、可溶性的低分子量碎片或可溶性单体，最后可能被机体吸收。

五、作为生物粘着性材料

属于这类的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、聚丙烯酸酯、聚乙烯醇及其共聚物、聚乙烯吡咯烷酮及其共聚物、瓜耳胶、羧甲基纤维素钠及聚异丁烯共混物等，可粘着于口腔、胃粘膜等处。

六、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、氯乙烯与偏氯乙烯共聚物等等。

中国药用高分子材料的发展概况 中国药用高分子材料的研究和开发起步较晚，质量与数量跟国外还有一定的差距，有关高分子材料的理化性质和生物学性质的测试还不全面。近10余年来，中国已有相当数量的药用高分子辅料被开发应用，如淀粉的改性产物（羧甲基淀粉钠、可压性淀粉）、纤维素及其衍生物（微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素）、丙烯酸树脂类（肠溶型、胃崩型、胃溶型）等等，有的已形成大吨位的生产能力。合成的聚合物如泊洛沙姆、卡波沫、聚乙烯吡咯烷酮、聚乳酸、己内酯丙交酯嵌段共聚物，聚乙二醇，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 α -乙氧基乙酯，聚乳酸，乳酸-乙醇酸共聚物等等，有的已获批准生产，有的正在开发之中；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，薄膜袋和聚氯乙烯和铝箔复合材料泡罩包装等都已普遍使用。

重点开发工作展望 药用高分子材料的研究在我国还有宽广的前途，重点体现在以下几个方面：

(1) 开发性能优良的，国外已收载入法定文件中的药用聚合物，如羟丙基甲基纤维素酞酸酯，醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯，聚醋酸乙烯酞酸酯，交链聚乙烯吡咯烷酮，

交链羧甲基纤维素钠。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，生物粘着性及溶胀性，较小的毒性、刺激性及免疫抗原性的高分子辅料。

(2) 针对现已开发应用高分子辅料规格不齐和型号不全情况，开发多种型号的产品，如乙基纤维素（中型号、标准型号），羟丙基甲基纤维素（HPMC 2910, HPMC 2208, HPMC 2906），微晶纤维素（Avicel PH 101, PH 102, PH 103），卡波沫（Carbomer 910, 934, 934p, 940, 941, 1342），泊洛沙姆（Poloxamer 188, 237, 338, 407）等等。

(3) 完善药用高分子辅料的质量标准，全面地开展工艺和物理化学性能的研究，缩短与国外质量的差距。

(4) 在新剂型的开发，如利用凝胶的特殊性能来控制药物的释放等方面，高分子材料的应用正处于开创的时期。

有关药用高分子材料的法定文件 建国以来，党和政府对药品及其有关的辅料的管理非常重视，1985年7月1日起实施的《中华人民共和国药品管理法》（简称药品管理法），全面系统地规定了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，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。药用高分子辅理所当然地应符合药品管理法的所有规定，作为药物制剂人员，不但要了解遵守国家药品立法的重要意义，并且要懂得如何更好地去执行它。根据我国卫生部1988年1月20日发布的《关于新药审批管理的若干补充规定》第七条的规定：新辅料分为二类，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，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。对这两类辅料的生产应提供的申报资料要求也有具体规定。此外，国家药典及地方卫生行政部门的辅料标准也包括了药用高分子材料。关于医药品的包装材料，国家医药管理局，1988年2月制定的“药品包装管理办法”，也从保证用药的安全有效的基本要求出发，作了全面具体的规定，指出：“凡选用直接接触药物的包装材料、容器（包括油墨、粘合剂、衬垫、填充物等）必须无毒，与药品不发生化学作用，不发生组分脱落或迁移到药品当中，必须保证和方便患者安全用药”，至于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。此外，在评价高分子材料的化学性质和安全性时必须依据国际上统一的和国家标准的方法，遵循有关的工作规范，以保证试验数据的质量和正确性，这也是促使试验数据得到国际承认的好途径。

参 考 文 献

- [1] Passl MJ, Synthetic Polymers in Modern Pharmacy. Prog Polym Sci, 1989;14: 629~667.
- [2] Ranade VV, Drug Delivery Systems; 3A. Role of Polymers in Drug Delivery. J Clin Pharmacol, 1990;30:10~23.
- [3] Ranade VV, Drug Delivery Systems; 3B. Role of Polymers in Drug Delivery.

ibid: 1990:30:107~120.

- [4] Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1986: The Joint Publication of the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical society of Great Britain.

第一章 概 论

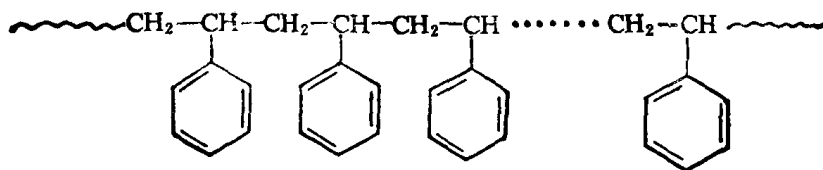
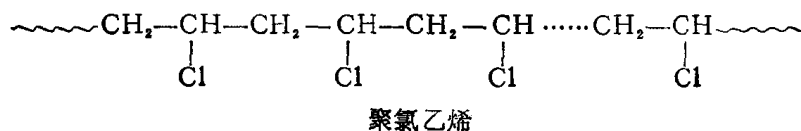
第一节 高分子材料的基本概论

一、高分子链的构成

(一) 高分子的定义

高分子化合物 (macromolecules) 简称高分子, 是分子量很高的一类化合物。明胶、淀粉、纤维素是常见的天然高分子, 聚乙烯醇、甲基丙烯酸树脂、聚二甲基硅氧烷是通过聚合反应制备的合成高分子。

大多数高分子的分子量在 $10^4 \sim 10^6$ 之间, 构成的原子数多达 $10^3 \sim 10^5$, 其分子链是由许多简单的结构单元以一定方式重复连接而成。例如, 聚氯乙烯是由许多氯乙烯结构单元重复连接而成; 聚苯乙烯是由许多苯乙烯结构单元重复连接而成。它们的结构式可以表示如下, 其中波纹号 \sim 代表延续的分子链:



所有高分子都可以按照它们各自的结构单元写出类似的结构式。所以, 可以说, 高分子化合物是以共价键连接若干个重复单元所形成的以长链结构为基础的大分子量化合物。

由于高分子的巨大分子量和它们的特殊结构, 高分子具备着低分子化合物所没有的一系列独特的物理-力学性能。高分子具有很大的分子间作用力, 通常只能以粘稠的液态或者固态存在, 不能气化; 在固态时, 其力学性质是固体弹性和液体粘性的综合, 在一定条件下可以发生相当大的可逆力学形变; 在溶剂中表现出溶胀特性, 形成介于固态和液态的中间态, 如果在溶剂中溶解, 其溶液具有很高的粘度, 在恒温下可以加工成纤维和薄膜材料, 表现出高度的各向异性等。

正因为高分子的这些独特物理-力学性能, 使它们能够直接作为材料使用, 或者经过某些加工手段以及加入某些添加剂使之成为优良的材料, 赋予其高机械强度, 高弹性和