

药用

高等学校教材

主编 郭圣荣

高分子材料



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

高等学校教材

药用高分子材料

主 编 郭圣荣

编 者 (以姓氏笔画为序)

Bing Gong (纽约州立大学化学系)

王 浩 (药物制剂国家工程研究中心)

王青青 (浙江大学医学院免疫学研究所)

刘 黎 (上海交通大学药学院)

汤谷平 (浙江大学理学院化学生物与药物研究所)

吴 伟 (复旦大学药学院)

沈 琦 (上海交通大学药学院)

钟延强 (上海第二军医大学药学院)

郭圣荣 (上海交通大学药学院)

程 宁 (上海卡乐康包衣技术有限公司)

秘 书 张亚琼 (上海交通大学药学院)

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

药用高分子材料/郭圣荣主编. —北京: 人民卫生出版社, 2009. 7

ISBN 978-7-117-11774-6

I. 药… II. 郭… III. 高分子材料-制剂辅料(医药)
IV. TQ460.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 075192 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.hrhexam.com	执业护士、执业医师、 卫生资格考试培训

药用高分子材料

主 编: 郭圣荣

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京蓝迪彩色印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 32.25

字 数: 997 千字

版 次: 2009 年 7 月第 1 版 2009 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-11774-6/R·11775

定 价: 99.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

前 言

高分子材料科学和药物制剂学的发展催生了药用高分子材料学。药用高分子材料直接促进了现代药剂作为一种药物输送系统(drug delivery system)的发展。药用高分子材料为开发缓控释制剂、靶向制剂、自调式给药制剂、生物药的非注射给药制剂以及中药制剂的现代化等提供了物质基础。可以说,没有药用高分子材料的发展,就没有现代的药物。

广义上,药用高分子材料是指应用于药品中的高分子材料,包括药剂中应用的高分子材料和药品包装材料。狭义上,主要指在药剂中应用的高分子材料。药用高分子材料可归属于生物医用高分子材料,而生物医用高分子材料又属于功能高分子材料的范畴。药用高分子材料既具有普通高分子材料的共性,又根据其在药剂中的不同应用,具有功能性。

本人的学历背景为高分子化学与物理,但一直从事药剂学相关的教学与科研工作。1997年首次在复旦大学药学院(原上海医科大学药学院)为研究生开设并主讲“药用高分子材料学”课程,已先后为复旦大学及上海交通大学的研究生讲授十余次。2004年独自编写了《医药用生物降解性高分子材料》一书。参加了郑俊民教授主译的《Handbook of Pharmaceutical Excipients》(Fourth Edition, Edited by Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Paul J Weller)的工作。这些都为本书的编写工作打下了基础。

本书第一章为药用高分子材料概论;随后分为三篇:药用高分子辅料、药物缓控释高分子材料和药用高分子包装材料。第一章主要由高分子化学与物理专业博士刘黎编写。第二至六章为药用高分子辅料篇,选材于《Handbook of Pharmaceutical Excipients》(Fourth Edition, Edited by Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Paul J Weller)中的辅料品种,由第二军医大学药学院钟延强教授和本人负责编写,上海医药工业研究院药物制剂部陆伟根研究员提出了宝贵的建议。第七至十五章为药物缓控释高分子材料篇,主要介绍在药剂研究中常用的功能高分子材料,未考虑材料是否已经过合理的安全性评价和审批。Bing Gong 教授(Department of Chemistry, University at Buffalo, State University of New York)用英文编写了“自组装高分子”一章,为本书增色不少。他的严谨、认真、负责的学者风范,给本人留下了深刻的印象。复旦大学药学院吴伟教授编写了“水凝胶”一章。浙江大学汤谷平教授和王青青副教授以及周峻、李达编写了“基因药物高分子载体”一章。卡乐康公司的程宁、施路负责编写了“薄膜包衣高分子”一章,要特别感谢新加坡国立大学博士刘晓华的牵线搭桥,以及为该章节的编写作出的贡献。上海交通大学药学院副教授沈琦博士编写了“透皮给药制剂用高分子材料”一章。第三篇为药用高分子包装材料篇,由药物制剂国家工程研究中心研究员王浩博士和国家食品药品监督管理局包装材料科研检验中心的顾惠敏高级工程师负责编写。其余章节由本人负责编写,上海交通大学药学院

药物控释技术与医药用高分子课题组的张亚琼、刘黎老师,研究生侯静文、郭冬薇、唐奚敏、杨寒、刘丽波、张妍婷、李长艳、王园园、汪灵、徐晓芬、唐慕菲、雷磊参加了部分工作,这些章节内容主要取材于期刊 Advanced Drug Delivery Reviews 等。

书中列出了主要参考文献,本人代表所有编者对参考文献的作者表示感谢,正是他们出色的工作推动了药用高分子材料的发展,希望通过本书,使读者了解他们所作的工作,并有裨益。

由于编写水平有限,各位编者教学科研工作繁忙,难免有不够完善和错误之处,衷心希望读者给予批评指正。

本书可作为药学专业本科生、药剂学专业研究生教材,也可供药学、医学和高分子材料科学等方面的科技工作者参考。

郭圣荣

2009年6月

目 录

第一章 药用高分子材料概论	1
第一节 药用高分子材料与现代药剂学	1
一、高分子材料与药物制剂的关系	1
二、高分子材料在药剂中的作用	1
第二节 高分子材料基本知识	2
一、高分子材料简介	2
二、聚合反应与高分子的化学反应	7
三、高分子的性能	12
四、高分子材料加工技术	16
第三节 药用高分子材料的表征技术	18
一、化学结构表征	18
二、分子量和分子量分布测定	19
三、X射线分析	21
四、热分析	21
五、溶液性质	23
六、力学性能	23
七、显微分析	23

第一篇 药用高分子辅料

第二章 药用高分子辅料概论	26
第一节 概述	26
一、药用辅料的概念	26
二、药用辅料的来源和分类	27
三、药用辅料的发展状况	28
第二节 药用辅料的功能性	29
一、药用辅料的特性	29
二、药用高分子辅料的功能	29
第三节 药用辅料的质量与安全性	30
一、药用辅料的安全性	31
二、药用高分子辅料的质量	32
三、药用高分子辅料的安全性评价和质量管理	32

第三章 纤维素及其衍生物	34
第一节 概述	34
一、纤维素的基本性质	34
二、纤维素衍生物	35
第二节 粉状纤维素	37
一、基本性质	37
二、在药剂中的应用	38
第三节 微晶纤维素	39
一、基本性质	39
二、在药剂中的应用	40
第四节 醋酸纤维素	40
一、基本性质	41
二、在药剂中的应用	41
第五节 纤维醋法酯	41
一、基本性质	42
二、在药剂中的应用	42
第六节 羧甲纤维素钠	43
一、基本性质	43
二、在药剂中的应用	44
第七节 羧甲纤维素钙	45
一、基本性质	45
二、在药剂中的应用	45
第八节 乙基纤维素	45
一、基本性质	46
二、在药剂中的应用	47
第九节 甲基纤维素	48
一、基本性质	48
二、在药剂中的应用	49
第十节 羟乙纤维素	50
一、基本性质	51
二、在药剂中的应用	51
第十一节 羟乙甲纤维素	52
基本性质	52
第十二节 羟丙纤维素	52
一、基本性质	53
二、在药剂中的应用	54
第十三节 低取代羟丙纤维素	54
一、基本性质	54
二、在药剂中的应用	55
第十四节 羟丙甲纤维素	56
一、基本性质	56
二、在药剂中的应用	57
第十五节 羟丙甲纤维素酞酸酯	57
一、基本性质	58

二、在药剂中的应用	58
第四章 淀粉及其衍生物	60
第一节 概述	60
一、淀粉的水化和糊化	61
二、淀粉的老化	61
三、淀粉的显色	62
第二节 淀粉	62
一、基本性质	62
二、在药剂中的应用	62
第三节 灭菌玉米淀粉	63
一、基本性质	63
二、在药剂中的应用	64
第四节 糊精	64
一、基本性质	64
二、在药剂中的应用	64
第五节 环糊精	64
一、基本性质	65
二、在药剂中的应用	65
第六节 麦芽糖糊精	67
一、基本性质	67
二、在药剂中的应用	67
第七节 预胶化淀粉	67
一、基本性质	68
二、在药剂中的应用	68
第八节 羧甲淀粉钠	68
一、基本性质	69
二、在药剂中的应用	69
第五章 其他天然高分子及其衍生物	70
第一节 概述	70
第二节 海藻酸	70
一、基本性质	70
二、在药剂中的应用	71
第三节 海藻酸钠	71
一、基本性质	71
二、在药剂中的应用	72
第四节 海藻酸丙二醇酯	73
一、基本性质	73
二、在药剂中的应用	73
第五节 壳聚糖	73
一、基本性质	74
二、在药剂中的应用	75
第六节 阿拉伯胶	77

基本性质	77
第七节 角豆胶	78
一、基本性质	78
二、在药剂中的应用	78
第八节 角叉菜胶	78
一、基本性质	79
二、在药剂中的应用	79
第九节 黄原酸胶	80
一、基本性质	80
二、在药剂中的应用	81
第十节 瓜耳胶	81
一、基本性质	81
二、在药剂中的应用	82
第十一节 明胶	82
一、基本性质	83
二、在药剂中的应用	84
第十二节 人血白蛋白	84
一、基本性质	85
二、在药剂中的应用	85
第十三节 玉米朊	85
一、基本性质	85
二、在药剂中的应用	85
第十四节 虫胶	86
一、基本性质	86
二、在药剂中的应用	87
第六章 合成高分子辅料	88
第一节 概述	88
第二节 脂肪族聚酯	88
一、基本性质	89
二、在药剂中的应用	92
第三节 聚乙二醇	92
一、基本性质	92
二、在药剂中的应用	93
第四节 泊洛沙姆	93
一、基本性质	95
二、在药剂中的应用	96
第五节 聚氧乙烯	99
一、基本性质	100
二、在药剂中的应用	100
第六节 聚山梨酯	100
一、基本性质	101
二、在药剂中的应用	102
第七节 聚氧乙烯蓖麻油衍生物	103

一、基本性质	103
二、在药剂中的应用	103
第八节 聚氧乙烯烷基醚	104
一、基本性质	104
二、在药剂中的应用	107
第九节 聚维酮	107
一、基本性质	108
二、在药剂中的应用	109
第十节 交联聚维酮	110
一、基本性质	110
二、在药剂中的应用	110
第十一节 聚乙烯醇	112
一、基本性质	112
二、在药剂中的应用	112
第十二节 聚(甲基)丙烯酸酯树脂	113
一、基本性质	114
二、在药剂中的应用	116
第十三节 卡波姆	118
一、基本性质	118
二、在药剂中的应用	119
第十四节 聚醋酸酐酸乙烯酯	120
一、基本性质	121
二、在药剂中的应用	121
第十五节 聚葡萄糖	122
一、基本性质	122
二、在药剂中的应用	122
第十六节 二甲硅油	123
一、基本性质	123
二、在药剂中的应用	123
第十七节 二氧化硅二甲硅油	123
一、基本性质	124
二、在药剂中的应用	124

第二篇 药物缓控释高分子材料

第七章 生物降解性高分子	128
第一节 生物降解	128
一、生物降解的定义	128
二、化学水解	128
三、酶催化水解	130
四、生物降解性给药系统	131
五、生物降解性高分子	133
第二节 丙交酯、乙交酯均聚物和无规共聚物	133
一、丙交酯、乙交酯均聚物和无规共聚物的合成	133

二、丙交酯、乙交酯均聚物和无规共聚物的理化性质	134
三、丙交酯、乙交酯均聚物和无规共聚物的生物降解性	135
四、丙交酯、乙交酯均聚物和无规共聚物的生物相容性	136
五、丙交酯、乙交酯均聚物和共聚物的应用	136
第三节 聚己酸内酯与聚乙二醇-b-聚己酸内酯	140
一、聚己酸内酯	140
二、聚乙二醇-聚己酸内酯	148
第四节 对二氧杂环己烷酮均聚物及共聚物	159
一、聚对二氧杂环己酮	160
二、对二氧杂环己酮共聚物	161
第五节 聚酸酐	164
一、合成与表征	164
二、分类	166
三、聚酸酐的生物降解、消除和毒性	168
四、聚酸酐植入剂	169
第六节 聚原酸酯	171
一、聚原酸酯 I	171
二、聚原酸酯 II	172
三、聚原酸酯 III	174
四、聚原酸酯 IV	176
第七节 聚磷腈	177
一、合成与性能	178
二、分类	179
三、水解	181
四、生物相容性	181
五、应用	181
第八节 聚磷酸酯	182
一、疏水性聚磷酸酯	182
二、水溶性聚磷酸酯	183
第九节 聚氰基丙烯酸酯	185
一、聚氰基丙烯酸酯的合成与表征	185
二、聚氰基丙烯酸酯的降解	186
三、聚氰基丙烯酸酯的应用	186
第十节 聚(1,2-亚丙基富马酸酯)	187
一、聚(1,2-亚丙基富马酸酯)合成	187
二、聚(1,2-亚丙基富马酸酯)的应用	189
第十一节 聚羟烷酸酯	190
一、聚羟烷酸酯的生物合成	190
二、聚羟烷酸酯的性能	191
第八章 响应性高分子	195
第一节 热响应性高分子	196
一、概述	196
二、分类	196

三、温度敏感分子设计	199
四、热响应性高分子修饰脂质体	203
五、热响应性药物释放	207
第二节 pH 响应性高分子	209
一、概述	209
二、分类	209
三、pH 敏感分子设计	212
四、pH 敏感聚合物在药物输送中的应用	213
第三节 其他响应性高分子体系	214
一、葡萄糖响应性高分子体系	214
二、磁场或电场响应性高分子体系	215
三、超声波响应性高分子体系	216
四、抗原响应性高分子体系	216
五、原位形成药物输送高分子系统	216
第九章 黏膜黏附性高分子	220
第一节 概述	220
第二节 鼻腔黏膜黏附性高分子	220
一、鼻腔黏膜与黏膜黏附	220
二、鼻腔黏膜黏附性高分子	222
第三节 眼用黏附性高分子	225
一、眼和泪膜	225
二、眼用液体制剂用黏附性高分子	226
三、眼用凝胶制剂用黏附性高分子	229
四、眼用固体制剂用黏附性高分子	230
第四节 口腔黏膜黏附性高分子	231
一、口腔黏膜的解剖与生理	231
二、影响口腔黏膜黏附和吸收的因素	233
三、口腔黏膜黏附性高分子	234
四、口腔黏膜黏附制剂	236
第五节 阴道黏膜黏附性高分子	239
一、阴道的解剖与生理特点	240
二、阴道黏附性高分子	241
第六节 含硫醇基聚合物	244
一、概述	244
二、阳离子和阴离子含硫醇基聚合物	245
三、含硫醇基聚合物黏附机制	246
四、含硫醇基聚合物黏附性	247
五、含硫醇基聚合物应用	247
第七节 黏膜黏附性能评价	248
一、旋转圆筒法和张力测试	248
二、黏蛋白粒子测试法	248
三、BIACORE® 测试法	249
四、颗粒系统的黏附性测试法	249

第十章 自组装高分子	251
第一节 引言	251
第二节 聚合物胶束——自组装聚合物的范例	251
一、聚合物胶束的物理性质和表征	252
二、聚合物胶束的生物学性质	253
第三节 自组装嵌段共聚物的分类	254
一、水溶性聚合物的脂质衍生物	254
二、具有亲水性和疏水性聚合物链段的嵌段共聚物	255
三、含有亲水性带电荷链段的嵌段共聚物	256
第四节 聚合物胶束用于药物输送	257
一、疏水性药物制剂和输送	257
二、智能高分子胶束	258
三、聚离子复合物胶束的基因输送	261
第五节 展望	263
第十一章 水凝胶	265
一、凝胶的分类及形成原理	265
二、单体和水凝胶的结构	267
三、水凝胶的物理、化学及毒理学性质	270
四、释放动力学数学模型	270
五、可生物降解水凝胶	273
六、环境敏感性水凝胶	273
七、纳米凝胶	280
八、构建水凝胶的新方法	282
九、水凝胶的应用	285
十、水凝胶在生物医学其他方面的应用	288
第十二章 高分子-药物轭合物	290
第一节 概述	290
第二节 高分子-药物轭合物的设计和制备	291
一、高分子-药物轭合物的结构特点	291
二、高分子-药物轭合物的设计与制备	292
三、高分子与药物轭合的影响因素	295
第三节 高分子-药物轭合物	295
一、天然高分子-药物轭合物	295
二、合成高分子-药物轭合物	298
三、树枝状高分子-药物轭合物	302
四、高分子-药物轭合物胶束	305
第十三章 薄膜包衣高分子	307
第一节 薄膜包衣基本知识	307
一、薄膜包衣的优点	307
二、薄膜包衣技术分类	307
三、薄膜包衣材料的组成	313

四、喷雾法薄膜包衣工艺原理	319
五、薄膜包衣制剂药物释放机制	320
六、薄膜包衣性能评价	322
第二节 常用薄膜包衣材料及应用	325
一、普通薄膜包衣成膜材料	325
二、肠溶薄膜包衣成膜材料	328
三、缓释薄膜包衣成膜材料	332
第三节 片剂包衣的常见问题及高分子衣膜的影响因素	336
一、片剂包衣的常见问题	336
二、高分子衣膜的影响因素	341
第四节 薄膜包衣技术的发展趋势	352
一、新技术的引进	352
二、新型薄膜包衣材料简介	355
第十四章 透皮给药制剂用高分子材料	359
第一节 皮肤的结构	359
一、表皮	359
二、真皮	360
三、皮下组织	360
四、皮肤附属器	360
第二节 透皮给药制剂用高分子材料要求	360
第三节 常用材料	360
一、透皮贴剂用高分子材料	360
二、巴布剂用黏着剂	364
三、凝胶剂用材料	367
四、乳膏剂用材料	368
五、透皮吸收制剂中辅料的应用	370
第四节 透皮用高分子材料黏性测定	370
第五节 皮肤刺激性和过敏性	371
一、皮肤刺激	371
二、皮肤过敏试验	372
第十五章 基因药物高分子载体	375
第一节 脂质体	375
一、阳离子脂质体	375
二、修饰性阳离子脂质体	376
第二节 聚赖氨酸及其共聚物	378
一、概述	378
二、聚赖氨酸	378
三、聚赖氨酸-聚乙二醇共聚物	381
四、聚(赖氨酸-co-天冬氨酸)	384
五、聚赖氨酸与其他载体	386
第三节 聚乙烯亚胺	386
一、概述	386

二、聚乙烯亚胺	387
三、聚乙二醇化的聚乙烯亚胺	388
四、偶合低分子量聚乙烯亚胺	390
第四节 阳离子树枝状高分子	395
一、概述	395
二、聚酰胺-胺型树枝状高分子	396
三、聚丙烯亚胺树枝状高分子	397
第五节 天然可降解的高分子	398
一、概述	398
二、壳聚糖	399
三、改性壳聚糖	401
四、天然植物多糖	405
五、环糊精修饰的载体	407
第六节 其他高分子载体	412
一、聚氨酯	412
二、聚天冬酰胺	412
三、聚磷酸酯类载体	414
四、聚酰胺-胺型载体材料	415
五、蒙脱石载体	415
第七节 靶向受体结合的基因药物载体	416
一、概述	416
二、叶酸受体介导的载体	416
三、转铁蛋白受体介导的载体	419
四、短肽介导的载体	423
五、胆甾醇介导的载体	424
第八节 非病毒基因药物载体的体内研究	426
一、概述	426
二、非病毒基因药物载体的急性毒性和亚急性毒性	427
三、非病毒基因药物载体的体内动物模型	427
四、非病毒基因药物载体的体内分布研究	427
五、非病毒基因药物载体的体内转染实验	428
六、非病毒基因药物载体的免疫学研究	428
七、非病毒基因药物载体的药物代谢动力学研究	429

第三篇 药用高分子包装材料

第十六章 药用高分子包装材料	432
第一节 概述	432
第二节 药品包装用复合材料	433
一、概述	433
二、复合材料的种类	434
三、常用的高分子复合材料	437
四、生产工艺	440
五、质量评价	444

第三节 药品包装用高分子容器	451
一、概述	451
二、塑料瓶种类	451
三、常用的高分子材料	453
四、生产工艺	454
五、质量评价	455
第四节 注射剂用高分子包装材料	459
一、概述	459
二、注射剂型用包装材料的种类	460
三、常用的高分子材料	462
四、生产工艺	462
五、质量评价	463
第五节 药品包装用弹性体	470
一、概述	470
二、药用橡胶制品的分类	470
三、常用的弹性体	471
四、生产工艺	474
五、质量评价	475
第六节 药品包装材料与药物相容性	478
附录 Self-Assembling Polymers(自组装高分子英文版)	481

第一章 药用高分子材料概论

第一节 药用高分子材料与现代药剂学

一、高分子材料与药物制剂的关系

药物制剂 药物不能直接供病人使用,必须制成适合于病人应用的给药形式(如片剂、胶囊剂、注射剂、软膏剂、栓剂等),为适应治疗、预防或诊断的需要而制备的不同给药形式,称为药物剂型,简称剂型。不同的药物可以制成同一剂型;同一药物也可以制成不同的剂型。某一剂型的具体品种就称为药物制剂,简称药剂。药物制剂是根据中华人民共和国药典(简称药典)或药政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形式的具体品种,如阿莫西林胶囊剂、对乙酰氨基酚片、青霉素粉针剂等。

高分子材料与药物制剂的关系 要将药物制成药物制剂,一般来说,需要药用辅料的参与。可以说“没有药用辅料就没有药物制剂”。在药剂中发挥重要的、关键的甚至不可或缺作用的药用辅料大多是高分子材料。高分子材料是药物制剂重要的物质基础。

简单地讲,高分子材料与药物制剂的关系可以用图 1-1 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批准、符合一定法规。换言之,可用于病人的药物、药物制剂以及高分子材料(即药用高分子辅料)均需得到批准和符合法规。



图 1-1 高分子材料与药物制剂的关系

开发新的药物制剂产品必须按照政府有关职能部门的规定进行;而进行药物制剂或给药系统的基础研究或应用基础研究,主要考量的是科学意义

和潜在的应用价值。药用高分子材料既包括已经政府有关职能部门批准的药用高分子辅料产品,也包括未批准的、在药物制剂或给药系统研究中使用的高分子材料。

二、高分子材料在药剂中的作用

制剂的性质和质量取决于所选用高分子材料及其与药物相互间的作用。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)取决于所选用的高分子材料的性质。新型药物制剂或给药系统的设计和研发取决于新型药用高分子材料的开发。

高分子材料在药剂中的基本作用为:①有利于药物制剂的制备;②提高药物制剂稳定性、生物利用度或病人顺应性;③有助于从外观鉴别药剂或美观药剂;④使药物制剂在贮藏或应用时更安全有效。