第三章 高分子材料在药剂中的应用原理

第一节 高分子与药物构成的复合结构

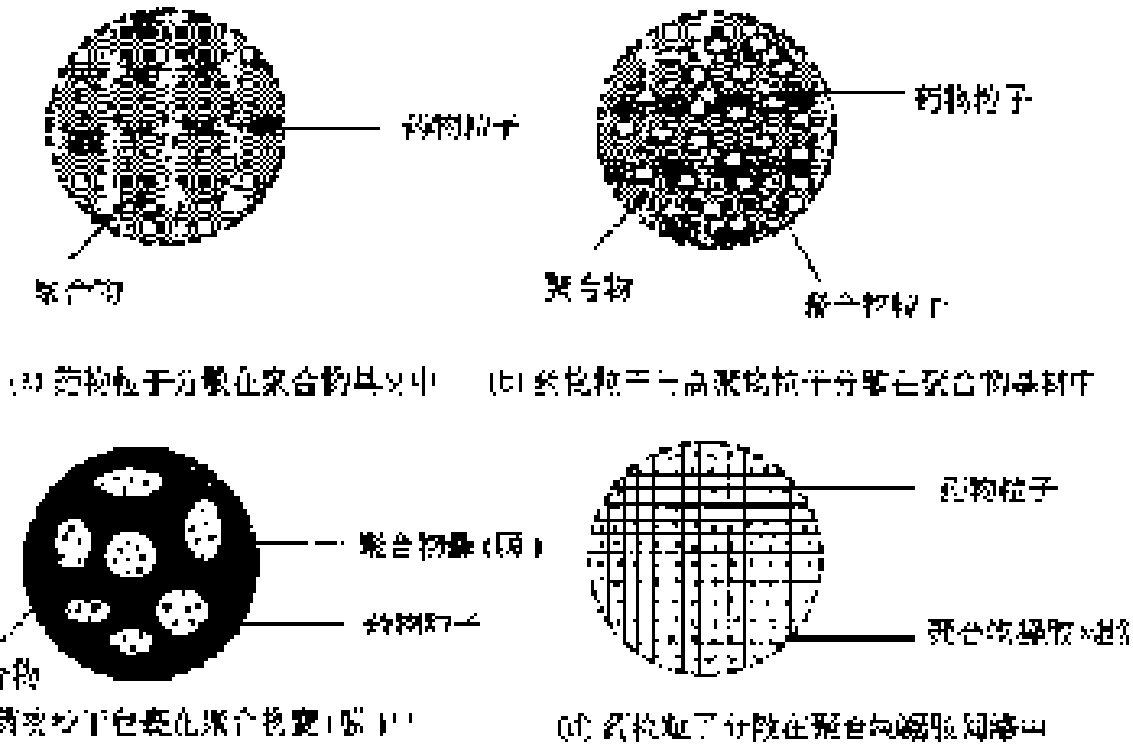
一、复合结构类型

- 结构
  - 异质异相
  - 同质异相
  - 异质同相
- 形态
  - 固体制剂
  - 半固体制剂
  - 液体制剂

1．粒子分散结构

固体或半固体制剂

连续相是高聚物基体，分散相是药物粒子以及高聚物粒子



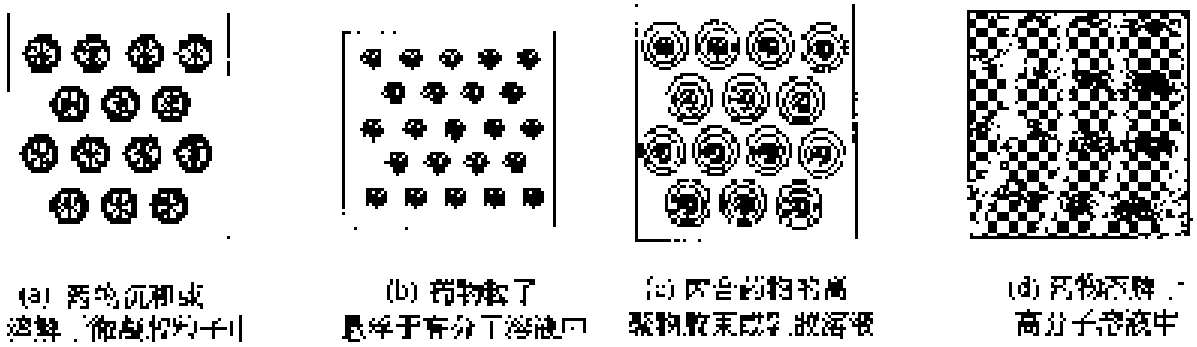
(a)药物粒子分散在高聚物基材中的复合结构，如速释型和缓释型固体分散体制剂。

(b)药物粒子和高聚物粒子分散于高聚物基材中的复合结构，如传统的淀粉基可崩解固体片剂，这种剂型中通常分散有淀粉和微晶纤维素颗粒.

(c)药物微囊分散在高分子基材中，如缓控释制剂。

(d)药物粒子分散在高聚物凝胶网络中的复合结构，这类药物通常是疏水性的，如聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物的水凝胶制成的匹鲁卡品滴眼剂等缓释给药系统。

液体制剂



(a)微凝胶制剂的复合结构。

(b) 固液两相体系，其连续相由高分子溶液构成，如一些混悬制剂的结构。

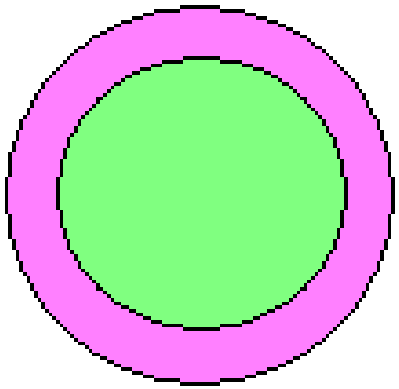
(C) 分散在水等溶剂或高分子溶液中的内含药物的乳胶粒子或高聚物胶束，如胰岛素聚酯纳米粒的胶体溶液。

(d) 高分子溶液

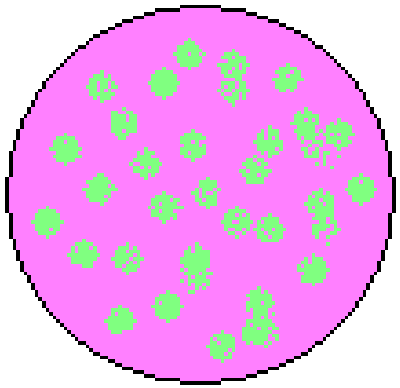
2．包衣膜与微胶囊结构

固体制剂的包衣片或颗粒

微胶囊是具有一定通透性的球状小囊体，外层为半透膜，内核为液体或固体药物

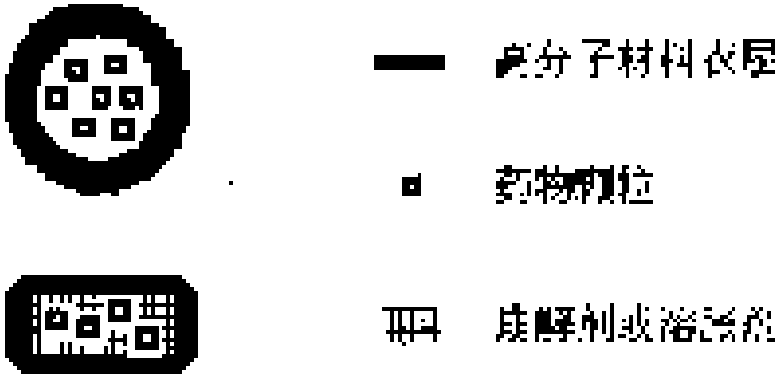


贮库式



基体式

3．给药装置



包衣层与崩解剂构成的
脉冲给药装置示意

第二节高分子辅料在药物制剂中的应用

一、充填材料

高分子材料在这类制剂中作为充填材料的应用主要是用作稀释剂、润湿剂、吸收剂作用。

润湿剂：聚乙二醇、聚山梨醇酯、环氧乙烷和环氧丙烷共聚物、聚乙二醇油酸酯

稀释剂和吸收剂：微晶纤维素、粉状纤维素、糊精、淀粉、预胶化淀粉，乳糖

二、粘合性与粘附材料

为了解决原料药粉压缩性差、自身难成片的问题，通常需要加入具有粘合性能的高分子材料，即粘合剂。
粘合剂的高分子材料有：淀粉、预胶化淀粉、羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、西黄蓍胶、琼脂、葡聚糖、聚维酮、海藻酸、卡波沫、糊精、瓜尔胶等。

三、崩解性材料

崩解剂的作用是克服因压缩而产生的粘结力，促进片剂在胃肠道中迅速崩解或溶解，使药物及时被吸收。

第二节高分子辅料在药物制剂中的应用

四、(包衣)膜材料

片剂包衣是指在片芯之外包上一层比较稳定的高分子衣料。对药片起到防止水分、空气、潮气的浸入，掩盖片芯药物特有气味的外溢等作用

胃溶、肠溶、缓释控释制剂

五、保湿性材料

疏水性的油类，如二甲基硅油、凡士林等，常用来制备保护性乳膏防止皮肤水分的蒸发

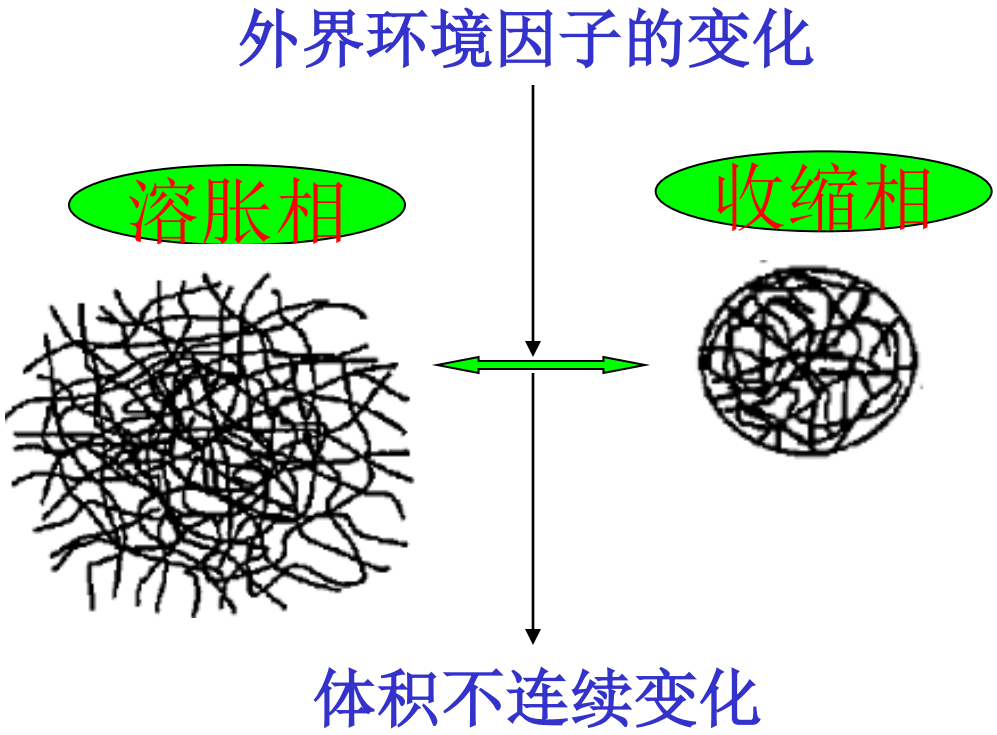
亲水性的物质，能够吸收较大量的水，用来制备凝胶剂、软膏及霜剂，保证制剂呈半固体状态并含有大量的水分。
琼脂、黄原胶、海藻酸、果胶、纤维素类的衍生物等

六 环境应答性和缓控释性材料

(一)环境应答性高分子材料

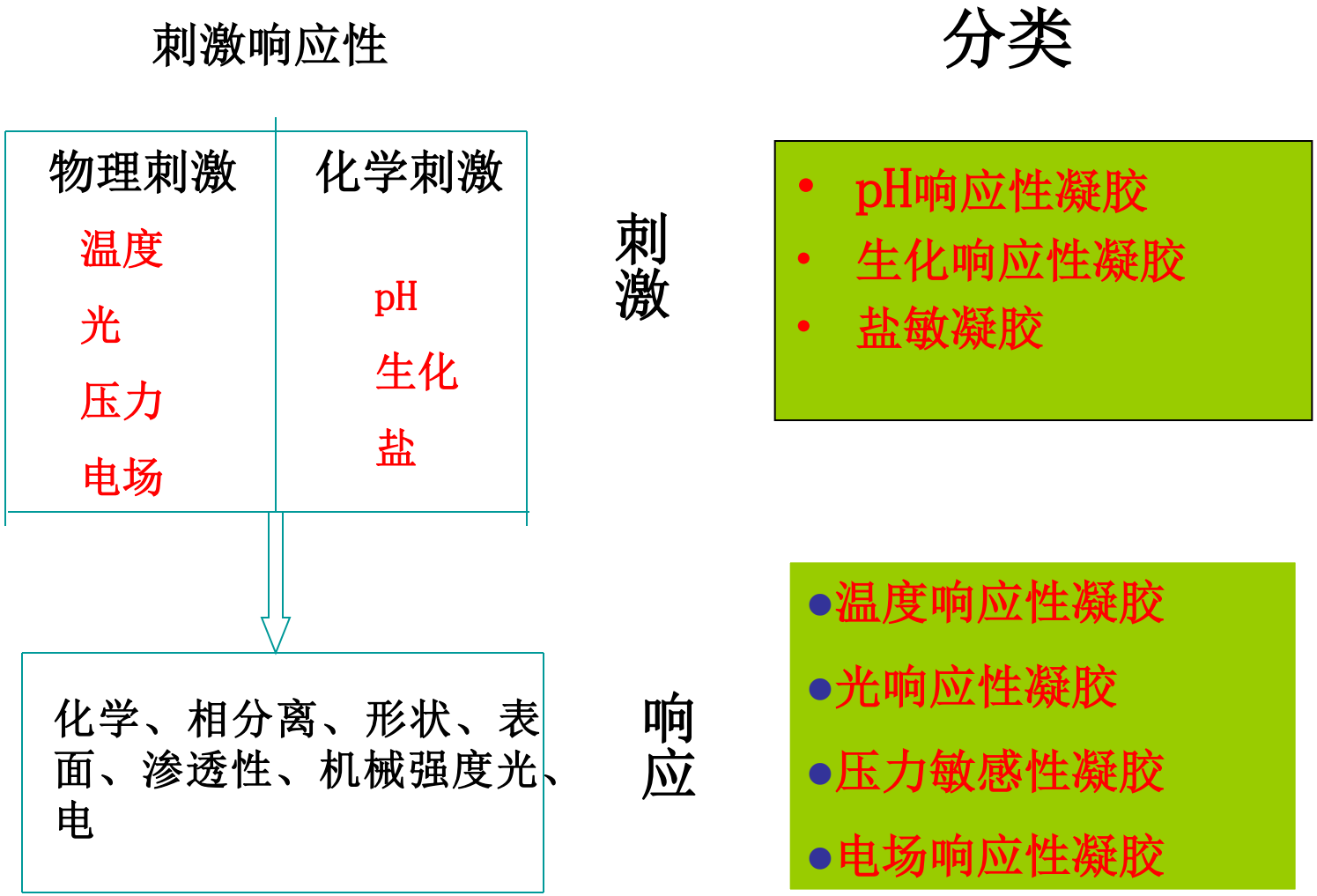
对环境条件如温度、酸碱性、光、电等的变化，其聚集态结构发生变化的材料，在药物制剂中普遍应用的环境应答性高分子材料主要是高分子水凝胶。

功能高分子凝胶的体积相转变



- 内因： 范德华力、氢键、疏水作用及静电作用力---相互组合和竞争

智能高分子凝胶的刺激响应性与分类



1．温度敏感性水凝胶

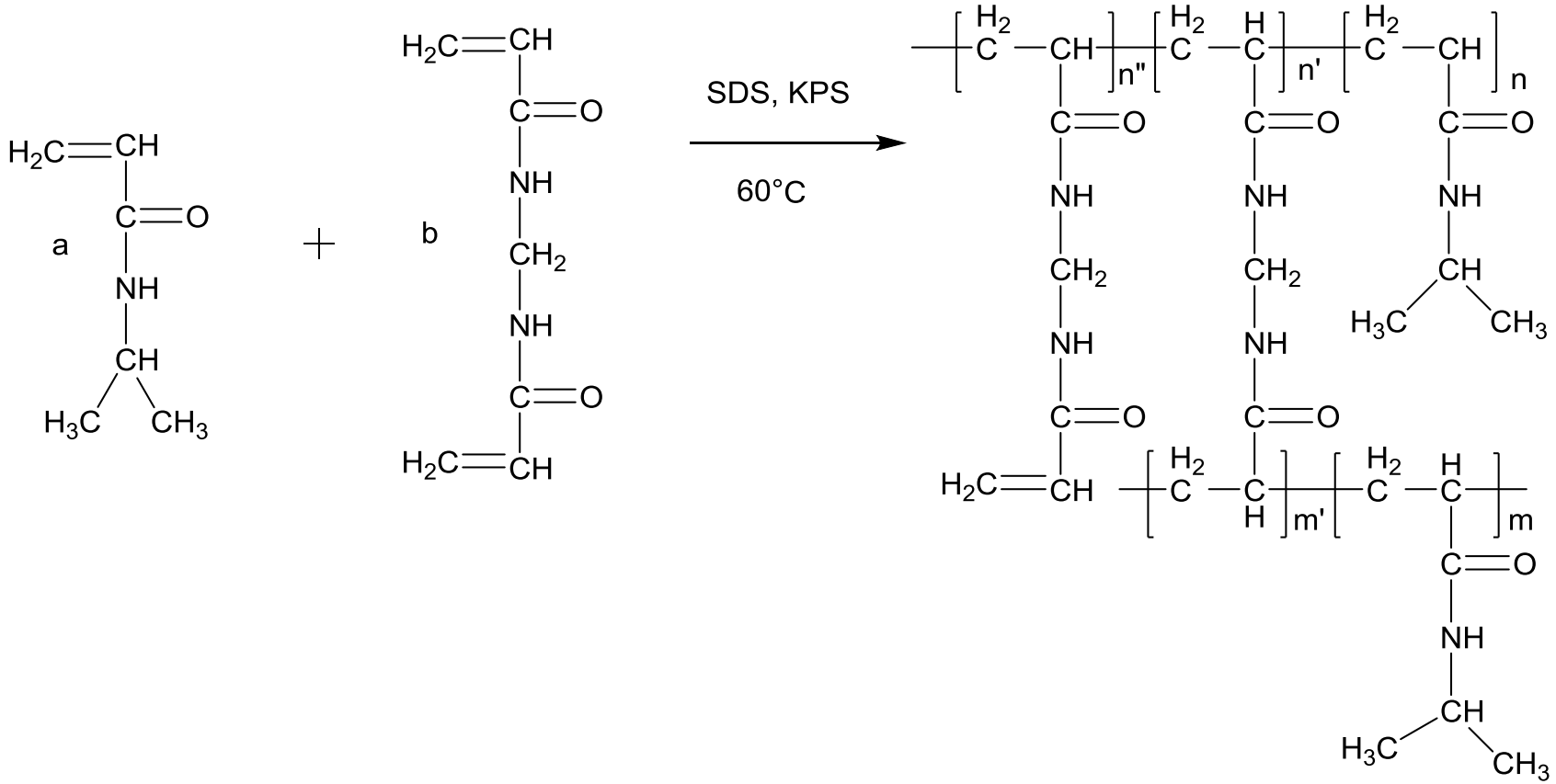
热胀温度敏感型和热缩温度敏感型水凝胶。

热胀温度敏感型水凝胶指水凝胶的体积在某一温度附近增加，这一温度叫做 “较高临界溶解温度” UCST以上大分子链亲水性增加，因水合而伸展，使水凝胶在UCST以上突然体积膨胀；

热缩温度敏感型水凝胶则是随温度升高大分子疏水性增强发生卷曲，使水凝胶体积急剧下降，体积发生突变的温度叫"较低临界溶解温度" LCST

(1)共价交联的温敏水凝胶

N-取代丙烯酰胺类聚合物　LCST在25-32℃，与人体体温较接近



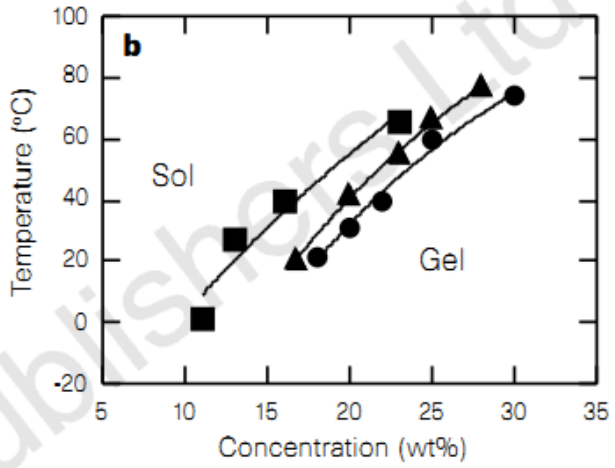
$CH_2=CHCONHCH_2NHCOCH=CH_2$

眼用水凝胶制剂；　蛋白质、多肽类药物的控制释放制剂

(2) 热可逆性水凝胶

1

1997年Jeong在Nature杂志上发表了PEG-PLA-PEG热熔性凝胶。（高温下加载药物，可能导致蛋白类药物失活）



2

聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯（PEO-PPO-PEO, 泊洛沙姆）是具有温敏性的一类共聚物，其水溶液具有反响凝胶的性质。（在体内较短时间即被稀释，不能降解）

泊洛沙姆——聚丙烯酸接枝共聚物 [PEO-PPO-PEO-g-poly(acrylicacid)]

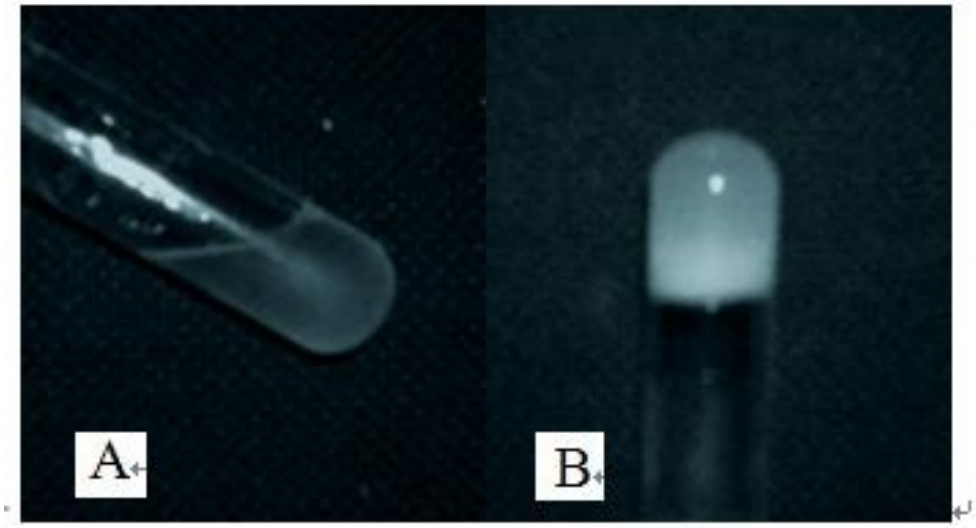
3

天然类可注射水凝胶材料来源不同、批次差异大、性能重复性不好、力学性能难以满足医学不同的要求。

4

可生物降解温敏水凝胶

Ubishare Ltd



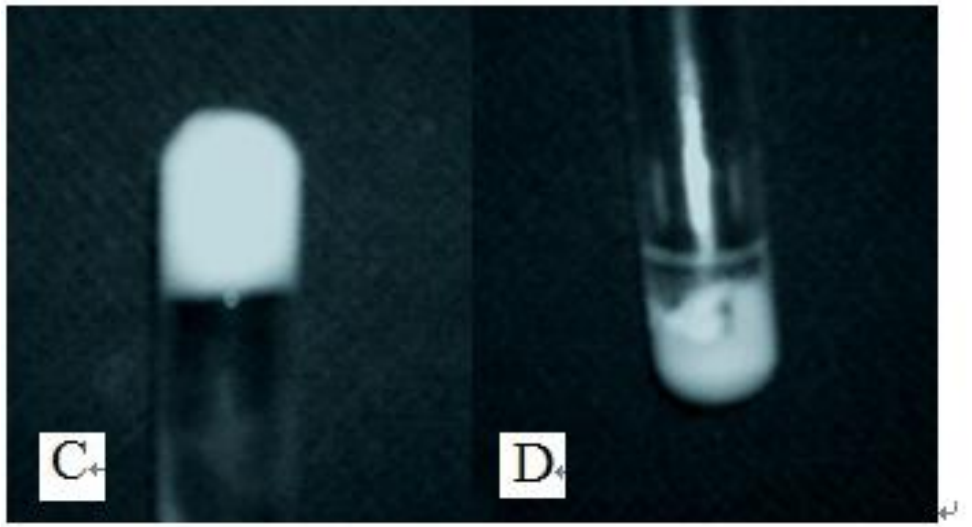


图 3-6 · PLLA–mPEG$_{350}$ 共聚物在不同温度下的数码照片

A:10℃

B:20 ℃

C:37 ℃

D:42 ℃

2．pH敏感性水凝胶

pH敏感性水凝胶是体积随环境pH值、离子强度变化的高分子凝胶。

具有pH值响应性的水凝胶都是含有酸性或碱性侧基的大分子网络，即聚电解质水凝胶。

碱性敏感水凝胶（阴离子型水凝胶）的大分子的分子链侧链上含有在碱性介质中能够解离的基团,如羧基，常用的是丙烯酸(AA)类聚合物

酸性敏感水凝胶（阳离子型水凝胶）则是由含有碱性基团的大分子形成的，常用的是含有胺基的聚合物。

2. pH敏感性水凝胶

口服药物控制释放制剂 ：胃或小肠部位释放药物

合成pH敏感水凝胶的局限性是不能生物降解，只适用于口服给药，不适于植入、注射给药

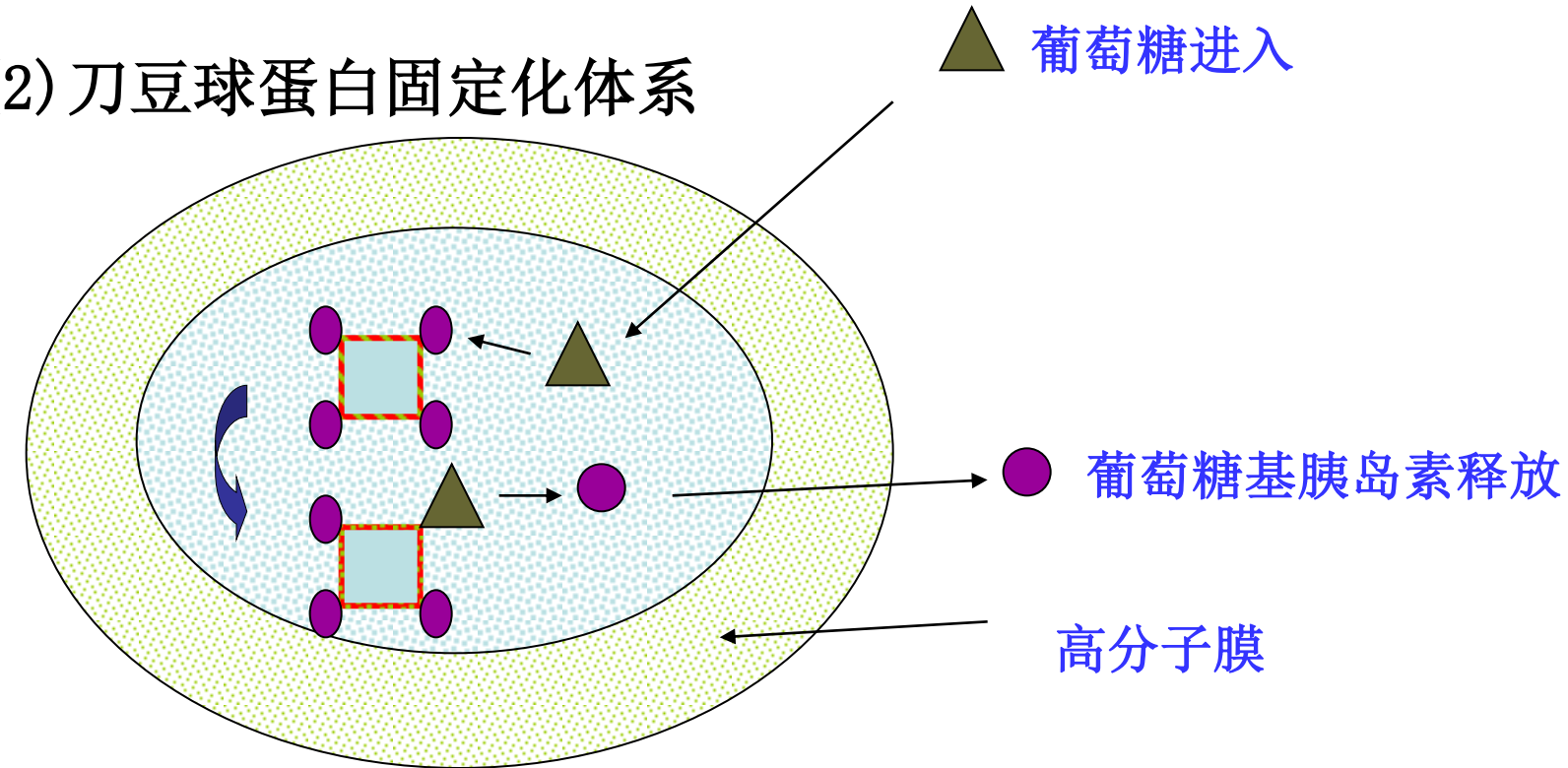
3. 葡萄糖敏感性水凝胶

(1) 固定葡萄糖氧化酶的pH敏感

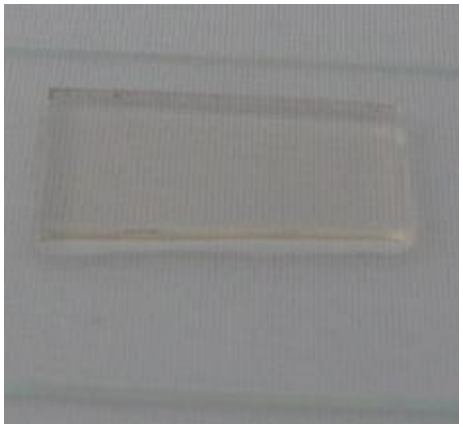
葡萄糖氧化酶和胰岛素包埋在甲基丙烯酸羟乙酯-甲基丙烯酸二甲氨基乙酯共聚物水凝胶中

CH2=C(CH3)COOCH2CH2OH co H2C=C(CH3)-COO-CH(CH3)-N(CH3)2

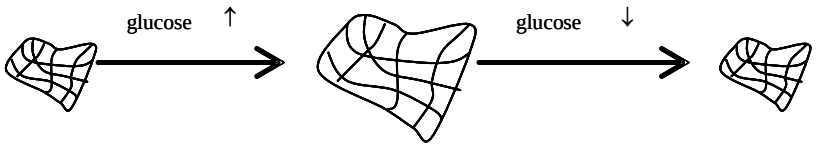
(2) 刀豆球蛋白固定化体系

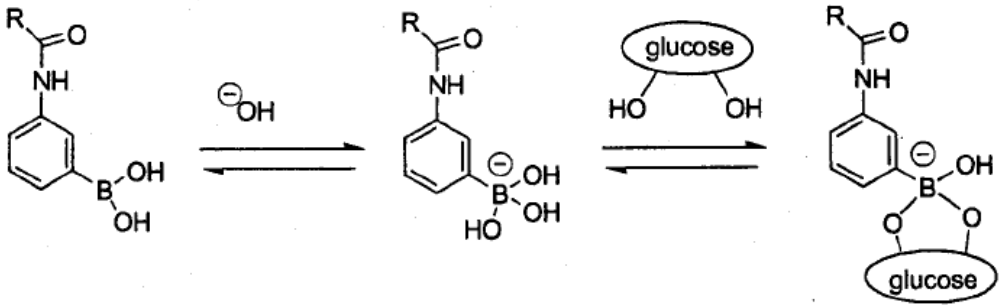


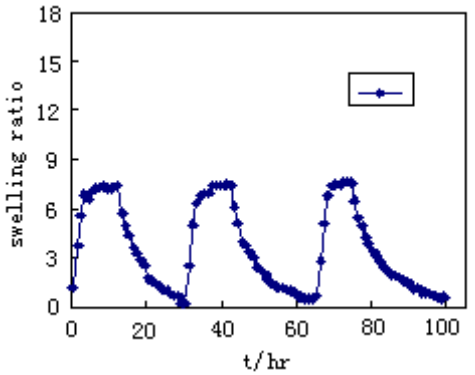
3. 葡萄糖敏感性水凝胶

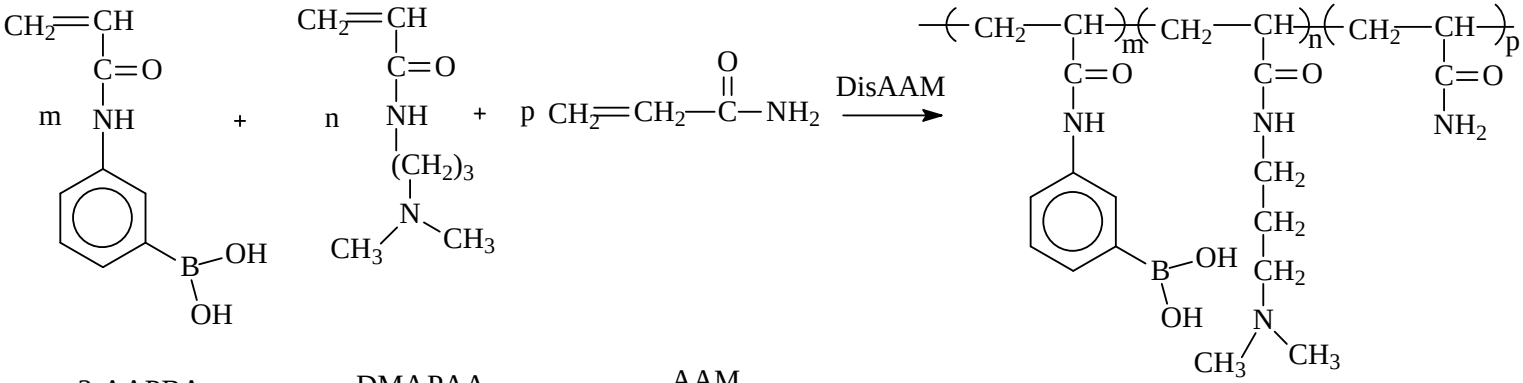


(3) 带有苯硼酸侧基的聚合物









3-AAPBA　　DMAPAA　　AAM

3-AAPBA-DMAPAA-AAM

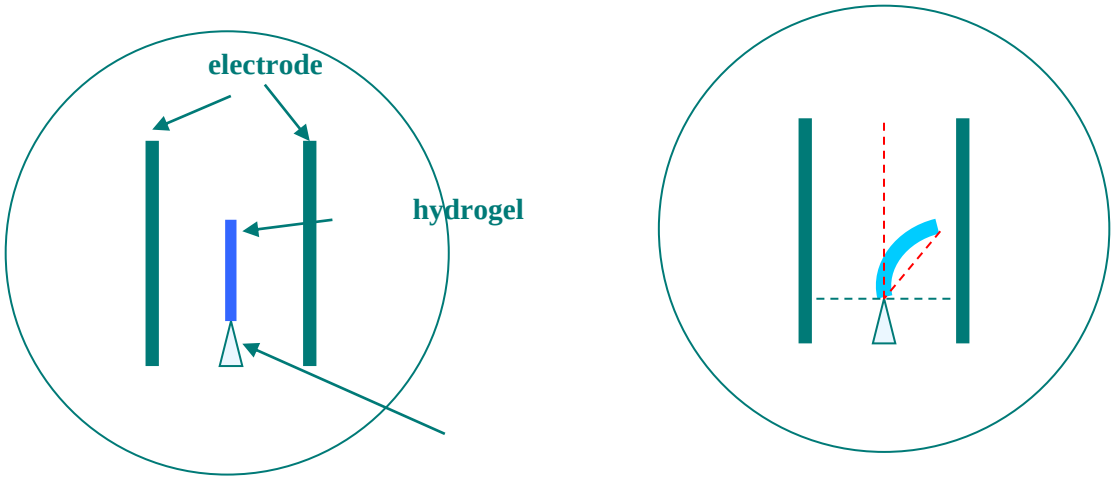
4. 电信号敏感性水凝胶

聚电解质制备的凝胶在外加电场作用下膨胀或收缩

电响应水凝胶有着特殊的优越性：电场的大小及开关便于控制

渗透压理论

电解质凝胶在直流电场下的弯曲、变形主要是由在凝胶面向电场正、负极的两侧产生的渗透压差而产生。聚离子在聚合物网络上保持不动，各离子由于迁移速率不同而在凝胶内部产生离子的浓度梯度，即凝胶面向电场正、负极的两侧的离子浓度不同，从而产生一个渗透压差。

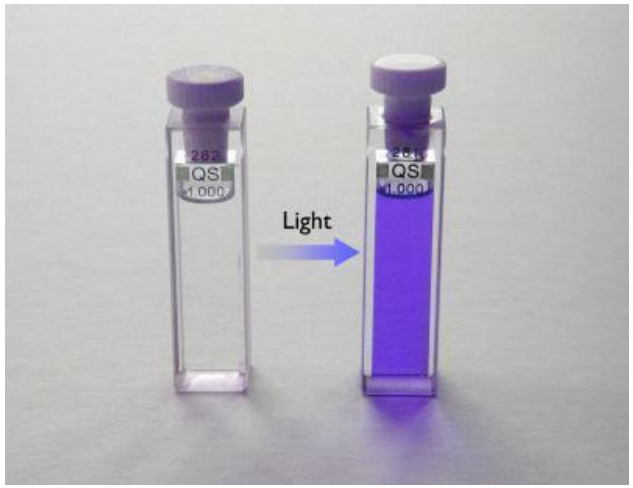


5．光信号敏感性水凝胶

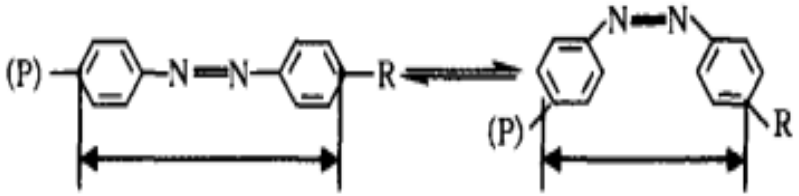
▲光响应型水凝胶的响应机理有以下三种：将遇光能够分解的感光性化合物添加到高分子凝胶中，在光作用下，凝胶内部将产生大量离子，引起凝胶内部渗透压的突变，溶剂由外向内扩散，促使凝胶发生体积相转变；

▲在温敏性凝胶中加入感光性化合物，当凝胶吸收一定能量的光子之后，感光化合物将光能转化为热能，使得凝胶内部局部温度升高，当温度升高到凝胶的相转变温度时，凝胶就会溶胀或收缩，发生体积相转变；

▲在高分子主链引入感光基团，当凝胶吸收一定能量的光子之后，电子从基态跃迁到激发态，产生异构化。



感光性化合物：叶绿酸、重铬酸盐类、芳香族叠氮化合物与重氮化合物、芳香族硝基化合物和有机卤素化合物等。



6 双重敏感水凝胶

（1）温度、pH敏感水凝胶

pH敏感单体与温敏聚合物单体共聚－IPN

IPN－互穿聚合物网络

A full-IPN　两种聚合物单体同时在体系中分别聚合并分别形成交联，两种聚合物网络互相交织互穿但无交联，存在次价键作用

B semi-IPN　在聚合物（A)的单体聚合体系中混入另一种高分子（B),B分子链贯穿于聚合物A的交联网络中，相互独立相互依赖

例：聚丙烯酸/聚N－异丙基丙烯酰胺水凝胶

酸性条件－热胀

弱碱条件－LCST（32℃）以下，热胀，LCST-热缩

（2）热光敏感水凝胶

热响应性和光敏性分子共聚合成的凝胶.

（3）磁性、热敏水凝胶

在温敏性聚合物水凝胶中加入磁性离子形成复合水凝胶

（4）pH、离子刺激响应水凝胶

例：CS(壳聚糖）与PAA（聚丙烯酸）semi-IPN互穿网络

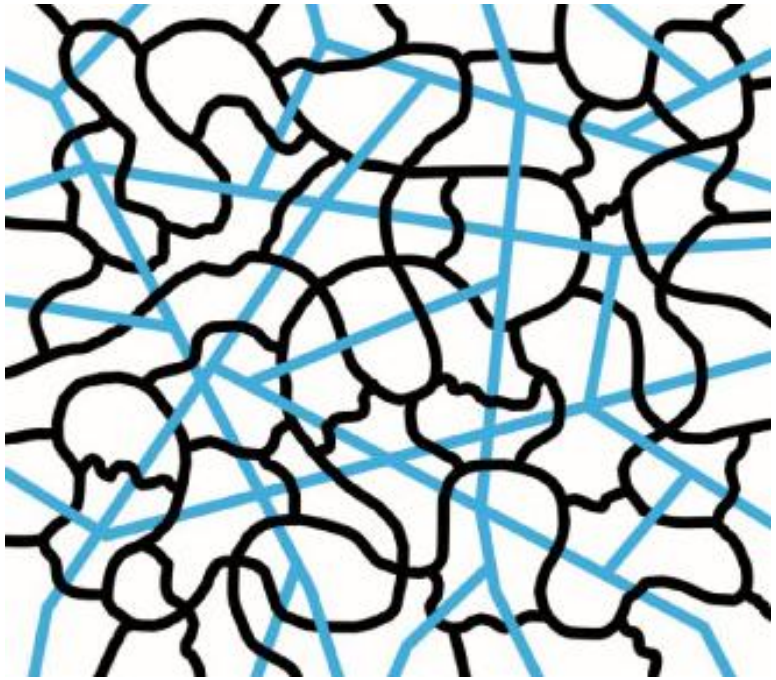
pH ＜ 2,强烈溶胀—CS(壳聚糖）氨基

3 ＜ pH ＜ 8,溶胀度迅速下降—离子强度刺激—凝胶分子链作用力增大—凝胶收缩

pH ＞ 8,溶胀度开始上升—PAA（聚丙烯酸）

pH = 11,溶胀度最大

pH ＞ 11,溶胀度下降（渗透压—凝胶离子选择性透过性）



互穿聚合物网络（IPN）结构示意图

（二）缓控释性材料

给药系统（DDS）：为研究药物在体内的动态，利用各种技术控制药物在体内的行为，获得最高的治疗效果、最小的毒副反应.一按治疗所要求的作用时间将所需量的药物尽可能向作用部位输送

缓控释性材料：利用高分子聚集态结构特点和溶解、溶胀、及降解性质，通过溶出、扩散、溶蚀、降解、渗透、离子交换、高分子挂接，达到药物的缓释、控释目的

控释、缓释相同点：材料相似

不同点：与药物结合或混合方式不同

制备工艺不同

1 骨架型缓、控释材料

（1）水溶性或凝胶骨架

释药机理：通过水膨化层的扩散、高分子链的松弛等作用

骨架材料分子量越大，药物释放速率越快

常用：羟丙甲纤维素（HPMC)

（2）可溶蚀或可生物降解骨架

释药机理：

可溶蚀骨架：通过孔道扩散与蚀解控制药物释放

常用材料：巴西棕榈蜡、聚乙二醇、氢化植物油

可生物降解或生物溶蚀骨架：通过高分子链的断裂控制药物释放

常用材料： 聚乳酸、壳聚糖、聚原酸酯

（3）不溶性骨架

释药机理：通过骨架材料内的孔道控制药物释放，在胃肠中不崩解，释药后随粪便排出

常用材料：乙基纤维素、尼龙、硅橡胶、聚乙烯、聚氯乙稀

2 缓、控释材料

（1）微孔膜包衣材料

材料特点：具有一定强度和耐胃肠液侵蚀性质，在胃肠道不被破坏—醋酸纤维素、乙基纤维素、聚丙烯树脂

释药机理：高分子材料与致孔剂合用成膜，通过致孔剂在胃肠液中溶解形成微孔或通道

（2）肠溶膜包衣材料

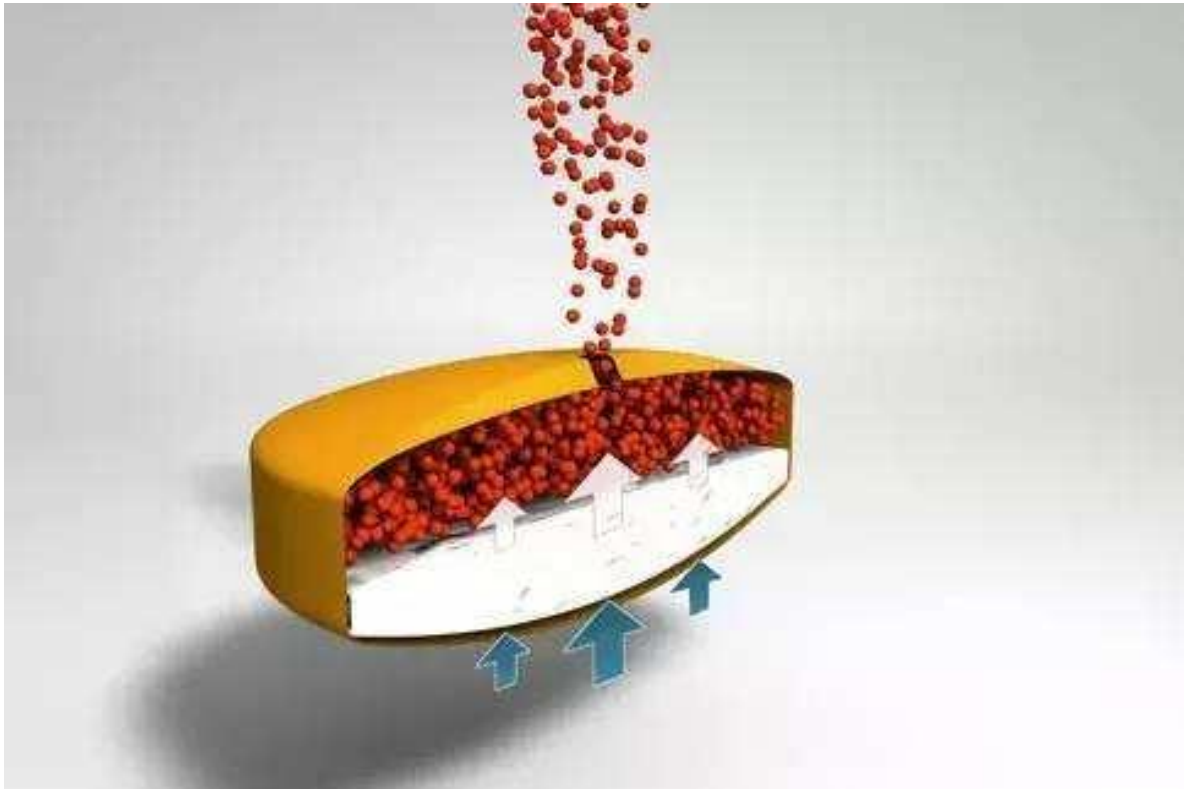
材料特点：包衣阻滞、可溶解

常用材料：羟丙甲纤维素酞酸酯

3 高分子渗透膜—半透膜

材料特点：水不溶性高分子材料通过不同方法制备微孔膜，具有一定大小的孔隙，具有渗透性

释药机理：通过制成渗透泵片释药，比骨架型优越。



4 离子交换树脂

材料特点：用于离子药物的控释，交联的聚电解质分子链带有大量离子基团，不溶于水.

释药机理：离子型药物结合在带有相反电荷的离子交换树脂上，通过与释放介质中的离子进行交换，释放药物

5 高分子挂接

定义：是指采用本身无或有弱的药理活性的聚合物,通过在体内可解离的基团或短链键合上药物分子,形成高分子前药.在体内通过降解作用,释放药物,达到控释目的.

材料优点：连接大量药物分子－产生缓释效应

同时连接药物和导向基团－自动寻找功能

高分子活性与小分子药物活性配合

独特转运特征－在细胞内释放药物

材料缺点：

难于通过生物膜屏障转运－ 难以透过细胞膜进入细胞；

分子量若大于肾阈值－ 难以透过肾滤过排出血液

释药机理：

（1）通过体内可解离基团或短链键合药物分子，形成高分子前药，然后在体内降解释药.

（2）前药接对病灶部位或细胞具有靶向识别作用的基团或链节－靶向高分子前药，降低毒副作用

七 纳米材料—NPs(10-500nm)

优点：

（1）能直接通过毛细血管壁

（2）能在体内靶向分布—较小尺寸

纳米粒的制备方法：

1 溶剂蒸发法：液中干燥法，借助乳化剂作用，制备水溶或非水溶性药物的聚合物纳米粒

（1）疏水性药物的NPs制备（O/W）

操作方法：

（1）聚合物溶解到与水不互溶的有机相中－聚合物溶液

（2）药物分散或溶解到聚合物溶液－药液

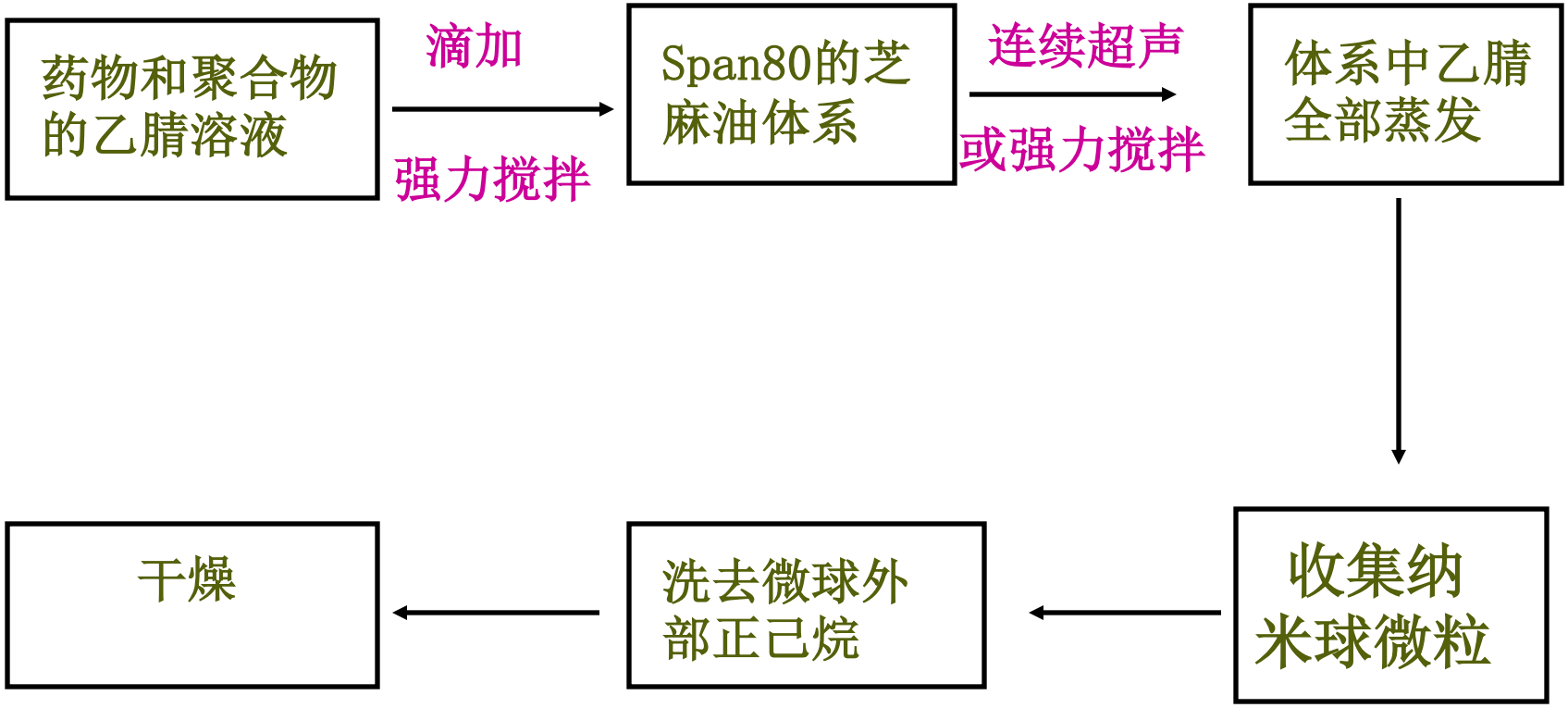
（3）高速均化或超声场分散，药液加入到乳化剂体系－O/W微乳

（4）升温或减压或连续搅拌蒸发有机溶剂－NPs

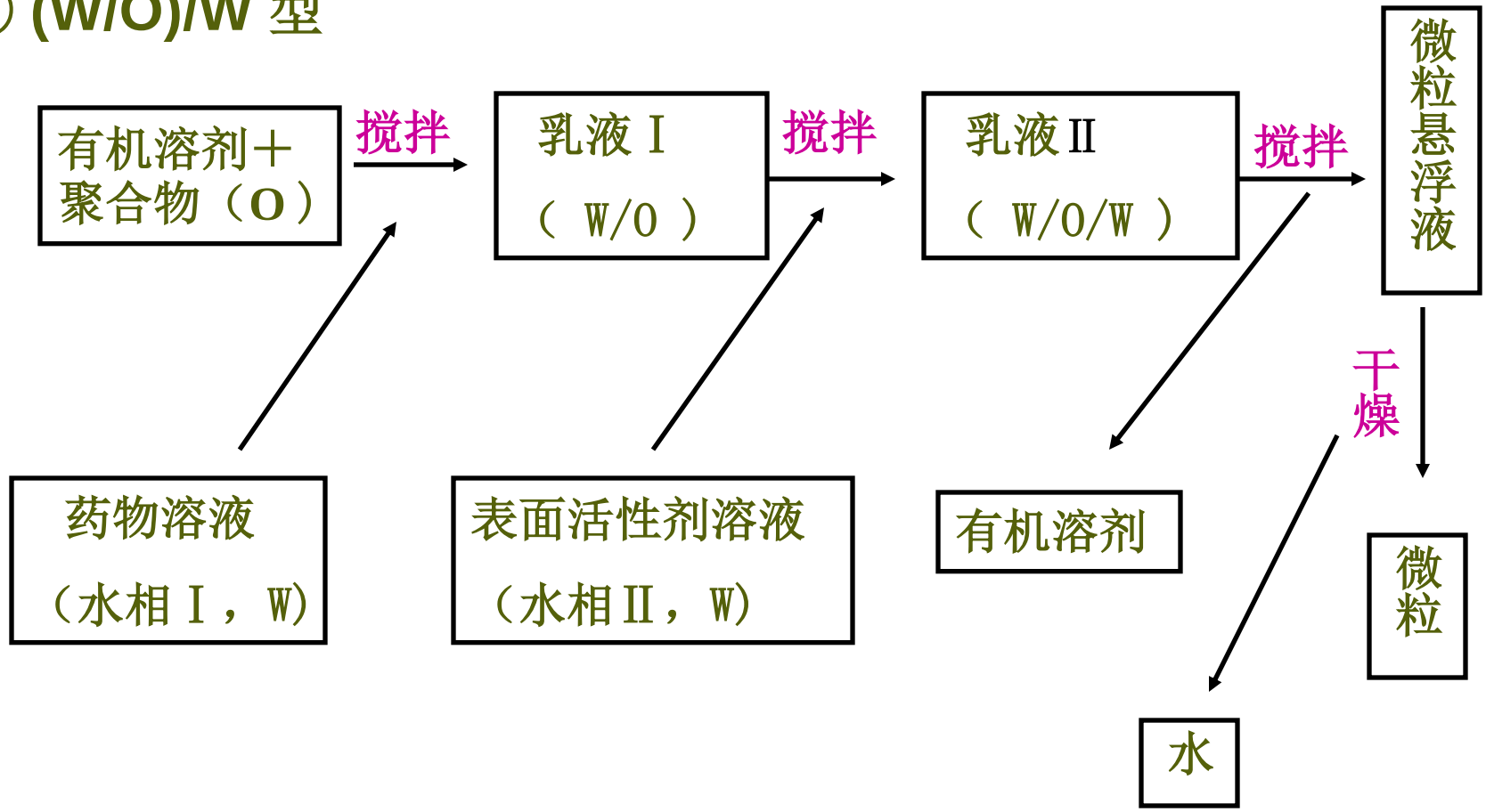
（5）分离洗涤干燥

(2) 水溶性药物的NPs的制备

① O/O 型



② (W/O)/W 型


有机溶剂＋聚合物（O）
搅拌
乳液Ⅰ（W/O）
搅拌
乳液Ⅱ（W/O/W）
搅拌
微粒悬浮液
药物溶液（水相Ⅰ，W）
表面活性剂溶液（水相Ⅱ，W）
有机溶剂
干燥
微粒
水

2 自乳化溶剂扩散法

（1）油相的选择—水溶性溶剂丙酮或甲醇与水不溶性溶剂二氯甲烷或氯仿的混合溶剂

（2）乳滴形成过程

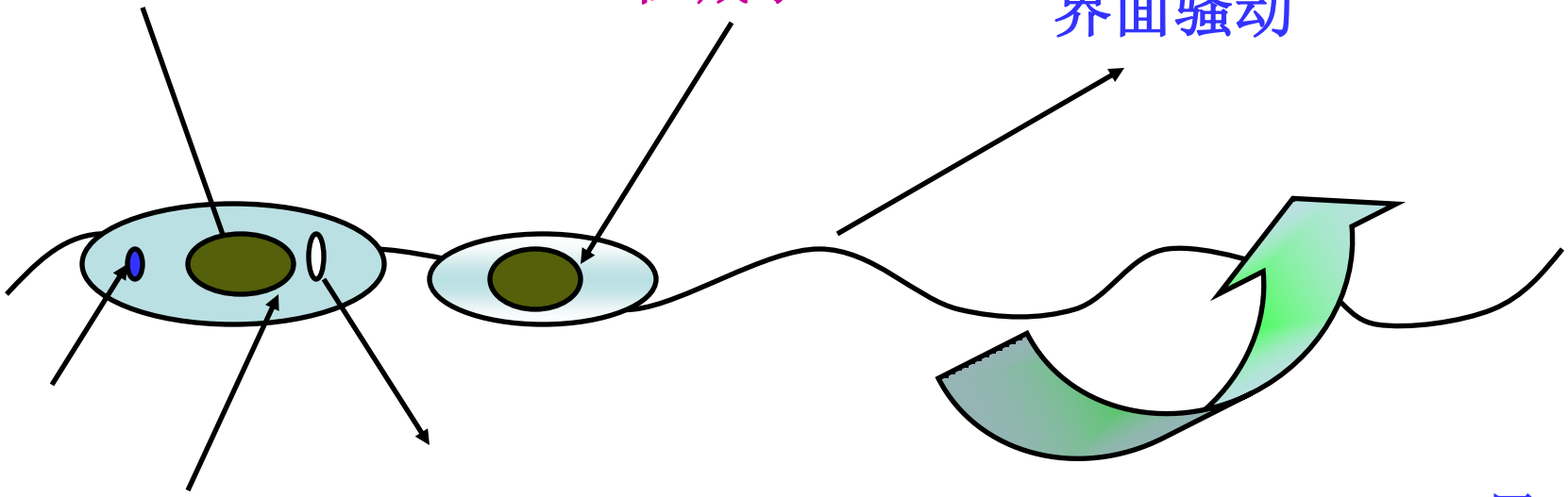
将聚合物和药物溶于油相并在水中分散

水溶性溶剂自发扩散—界面张力降低，界面骚动

有机相液滴减小，沉淀—NPs

增大浓度，粒径会减小

自乳化溶剂扩散过程



3 凝聚法—亲水性聚合物药物的制备

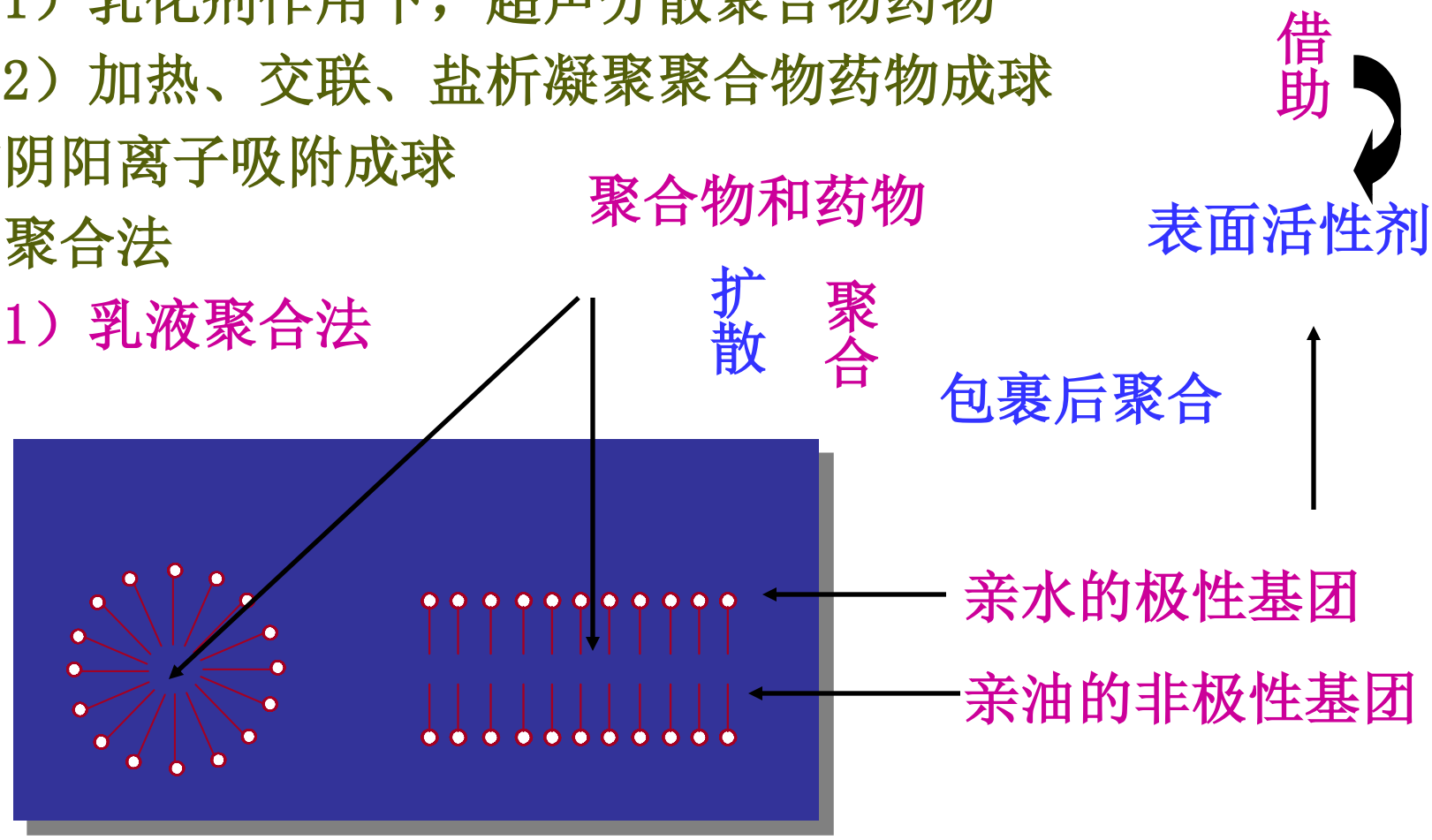
步骤：

（1）乳化剂作用下，超声分散聚合物药物

（2）加热、交联、盐析凝聚聚合物药物成球或阴阳离子吸附成球

4 聚合法

（1）乳液聚合法



自由基聚合方法--乳液聚合

- 加入单体的情况　在形成胶束的水溶液中加入单体

极小部分单体以分子分散状态溶于水中

小部分单体可进入胶束的疏水层内

大部分单体经搅拌形成细小的液滴

体积增至60 ~100Å

体积约为 10000Å

相似相容，等于增加了单体在水中的溶解度，将这种溶有单体的胶束称为增容胶束

周围吸附了一层乳化剂分子，形成带电保护层，

（2）沉淀聚合法

聚合物聚合后在溶剂中（水）中沉淀下来

5 自组装方法制备载药NPs

概念 分子自组装是超分子化学的重要研究内容之一.

超分子化学是研究多个分子通过非共价键作用而形成的功能体系的科学。

（1）分子自组装是指由小的分子建筑块通过氢键、金属配位、π-π作用、阳离子-π作用、CH-π作用、范德华力和溶剂化等非共价键弱相互作用力的协同作用自发形成的具有一定结构和功能的超分子有序聚集体的过程

（2）分子自组装是指分子在热力学平衡条件下,通过非化学键自发组合形成结构稳定、复杂有序且具有某种特定功能的分子聚集体或超分子结构的过程

特点：

1 组成：两亲性或离子型嵌段（或接枝）共聚物

2 形成：自组装

3 尺寸：<100nm－真正纳米尺寸

类型：

（1）以疏水性的聚合物为主链，接枝上亲水性的侧链的两亲共聚物或自身两亲性嵌段共聚物自组装

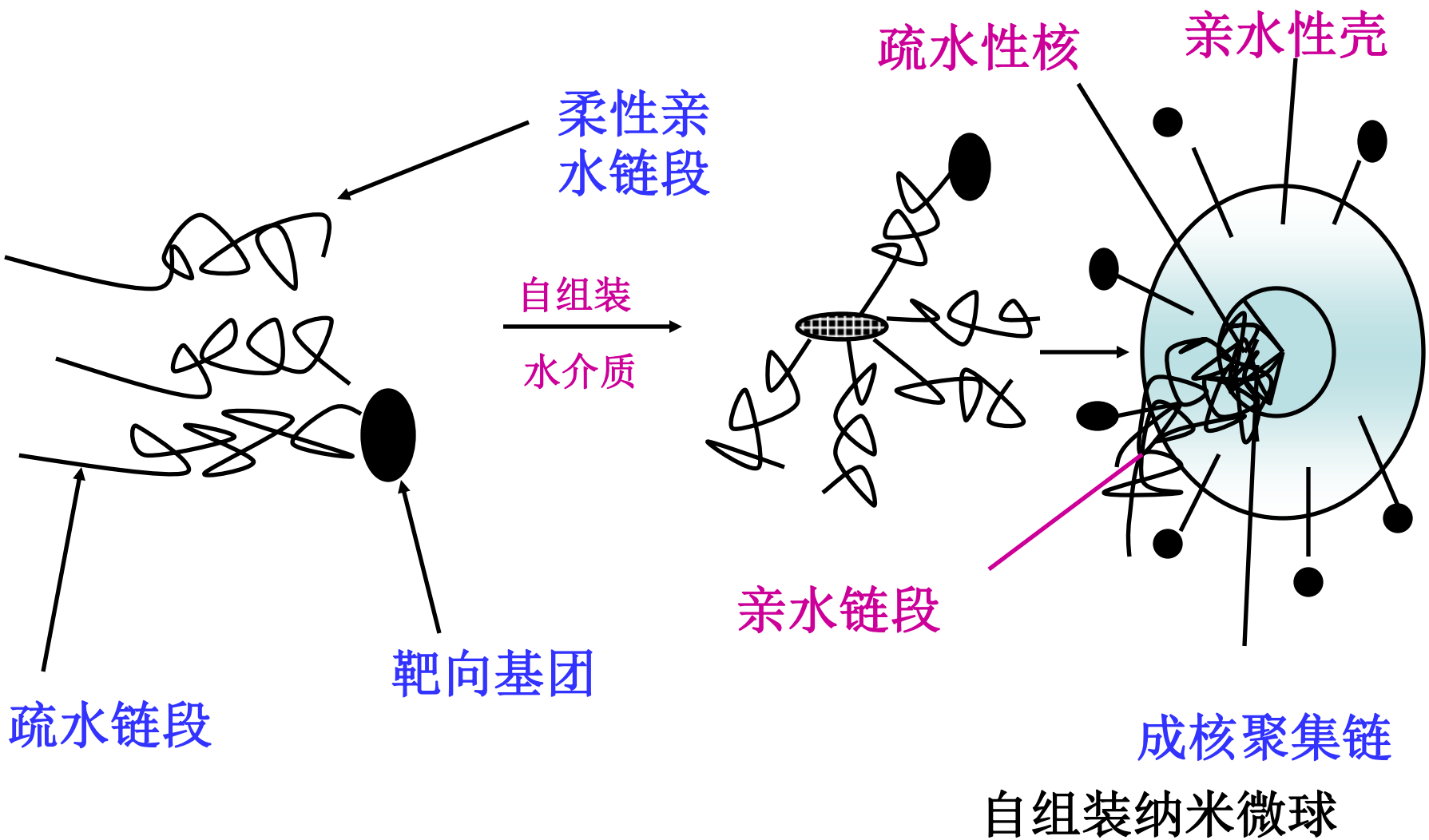
（3）带相反电荷的嵌段共聚物的离子聚合

（4）金属复合的离子型嵌段共聚物

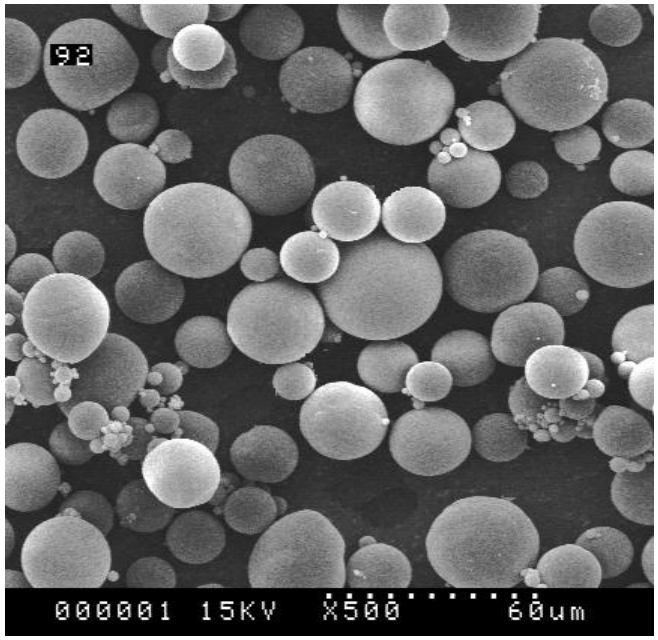
6 超临界流体技术－气相反溶剂技术（GAS）

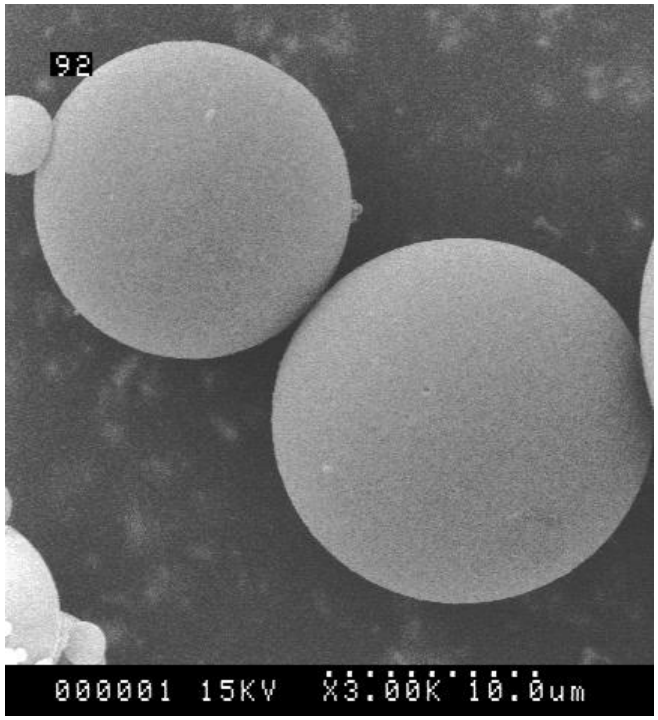
例：聚乳酸NPs－把聚乳酸溶液通过一喷嘴迅速地导入到超临界流体中，超临界流体把聚合物溶剂全部萃取掉，不溶于超临界流体的聚合物沉淀形成粉末

两亲嵌段聚合物自组装纳米胶束形成过程

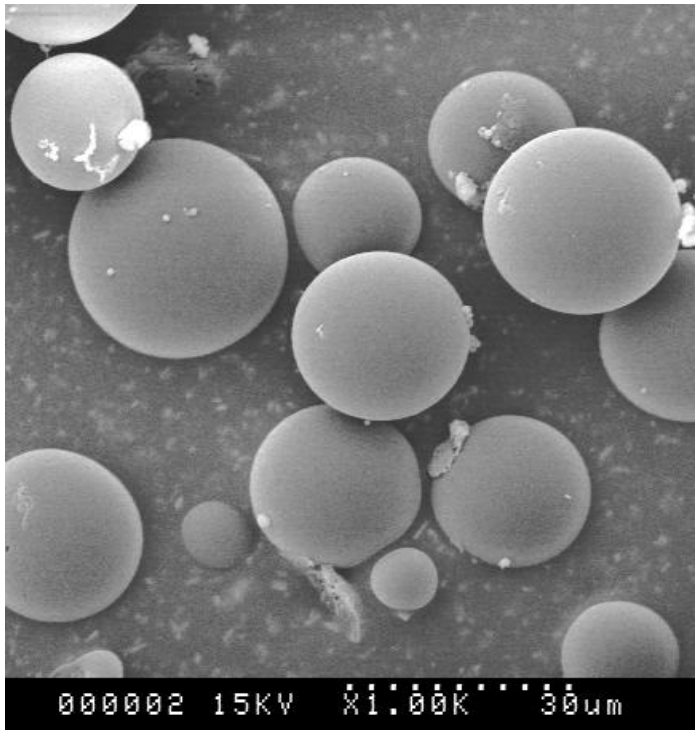


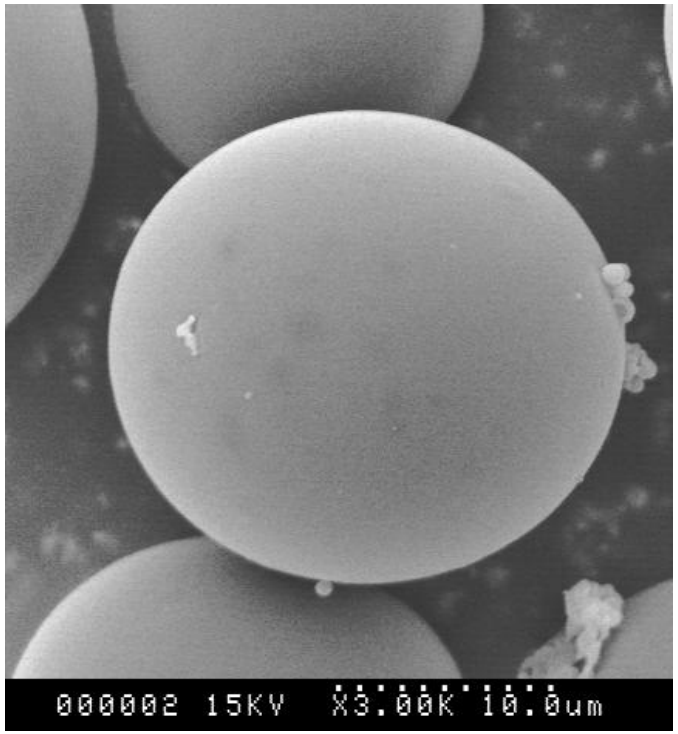
自组装纳米微球





盐酸乌拉地尔PLLA微球扫描电镜照片





盐酸乌拉地尔PLCS微球扫描电镜照片

2.6 药物经过聚合物的扩散

一 分散传质过程

1 在药物制剂中，药物通过高分子材料的扩散概括 起来说有两种：骨架型－药物溶解或分散在骨架内

储库型－药物储存在聚合物形成的膜内或分散在储库内骨架中

2 释药扩散步骤：

（1）药物溶出并进入周围的聚合物或孔隙；

（2）由于浓度梯度，药物分子扩散透过聚合物屏障，达到聚合物表面；

（3）药物从聚合物上解吸附；

（4）药物扩散进入体液或介质.

二 分散传质模型

Fick扩散：药物溶解在溶剂中扩散出来，溶剂的扩散速度随扩散路径的延长而减小

$$J = - D \, dC/dx$$

J—溶质流量

C—溶质浓度

x—垂直于有效扩散面积的位移

D—溶质扩散系数

负号—表示扩散方向，即药物分子扩散向浓度降低的方向进行

1 药物透过聚合物薄膜的扩散

（1）类型：胶囊壁扩散和包衣层扩散

（2）扩散性能影响因素：

药物与聚合物的亲和力

聚集态结构

结晶聚合物：晶区内分子链排列紧密，链间孔隙极小，药物分子很难穿透，主要从非晶区扩散；晶区分子所占的百分比越大，药物分子的扩散速度越慢

无孔聚合物：药物分子扩散更困难，需要移动聚合物链

释药速率模型 $M_t/M_\infty = Kt$

零级释药模型　　零级扩散

$J = -D\ dC/dx$　膜厚度为h积分

$J = DK/h\ \triangle C$

△C—膜两侧溶质浓度差

K —溶质分配系数

DK/h—P,溶胀渗透系数

$$K = \frac{\text{溶质在聚合物薄膜中的浓度}}{\text{溶质在溶出介质中的浓度}}$$

2 药物通过聚合物骨架的扩散

疏水性骨架

n=0.5　　Higuchi释药模型

$$M = (2C_sDC_0t)^{1/2}$$

M – 单位面积扩散出的药物量

Cs—药物在聚合物骨架中的饱和溶解度

C0 –单位体积聚合物骨架中总药量