普通高等教育“十一五”国家级规划教材

全国高等医药院校药学类规划教材

QUANGUO GAODENG YIYAO YUANXIAO YAOXUELEI GUIHUA JIAOCAI

药用高分子材料学（第三版）

YAOYONG GAOFENZI CAILIAOXUE DISANBAN

主编 郑俊民

中国医药科技出版社

全国高等医药院校药学类规划教材

QUANGUO GAODENG YIYAO YUANXIAO

YAOXUELEI GUIHUA JIAOCAI

药用高分子材料学（第三版）

YAOYONG GAOFENZI CAILIAOXUE DISANBAN

责任编辑\于海平 · 封面设计\VISIONING

上架建议

本科教材

ISBN 978-7-5067-4021-0



定价：29.00元

普通高等教育“十一五”国家级规划教材
全国高等医药院校药学类规划教材

药用高分子材料学

第三版

主　编　郑俊民
主　审　贺智端
副主编　方　亮
编　者　方　亮（沈阳药科大学）
张　灿（中国药科大学）
郑俊民（沈阳药科大学）
胡巧红（广东药学院）
徐　晖（沈阳药科大学）

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书是教育部普通高等教育“十一五”国家级规划教材。为了适应21世纪药学专业教学的需要，本书结合现代药剂学的发展以及多年来的教学实践在前两版的基础上进行了内容的更新，精简了有关高分子化学的内容，扩展了与药剂学相关的基本知识。本书根据国内外最新资料，主要介绍国际上经法定程序验证及实际生产中已被采用的药用高分子材料的原理和应用，尤其充实了国外近年来瞩目的给药系统用天然来源药用高分子材料及可生物降解的合成药用高分子材料和复合材料的有关内容。本书可供医药院校药学及相关专业学生及从事药物制剂生产、研究的人员参考。

图书在版编目（CIP）数据

药用高分子材料学/郑俊民主编. —3版. —北京：中国医药科技出版社，2009.1

全国高等医药院校药学类规划教材..普通高等教育“十一五”国家级规划教材

ISBN 978-7-5067-4021-0

Ⅰ.药… Ⅱ.郑… Ⅲ.高分子材料-制剂辅料（医学）-医学院校-教材 Ⅳ.TQ460.4

中国版本图书馆CIP数据核字（2008）第200859号

美术编辑 陈君杞

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲22号

邮编 100082

电话 发行：010-62227427 邮购：010-62236938

网址 www.cspyp.cn

规格 787×1092mm $^{1}/_{16}$

印张 18

字数 386千字

印数 50601-60600

初版 1993年4月第1版

版次 2009年1月第3版

印次 2009年1月第3版第12次印刷

印刷 北京市松源印刷有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-4021-0

定价 29.00元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

全国高等医药院校药学类规划教材常务编委会

名誉主任委员　吴阶平　蒋正华　卢嘉锡

名誉副主任委员　邵明立　林蕙青

主　任　委　员　吴晓明（中国药科大学）

副主任委员　吴春福（沈阳药科大学）

姚文兵（中国药科大学）

吴少祯（中国医药科技出版社）

刘俊义（北京大学药学院）

朱依谆（复旦大学药学院）

张志荣（四川大学华西药学院）

朱家勇（广东药学院）

委　员（按姓氏笔画排列）

王应泉（中国医药科技出版社）

叶德泳（复旦大学药学院）

刘红宁（江西中医学院）

毕开顺（沈阳药科大学）

吴　勇（四川大学华西药学院）

李元建（中南大学药学院）

李　高（华中科技大学同济药学院）

杨世民（西安交通大学药学院）

陈思东（广东药学院）

姜远英（第二军医大学药学院）

娄红祥（山东大学药学院）

曾　苏（浙江大学药学院）

程牛亮（山西医科大学）

秘　书　罗向红（沈阳药科大学）

徐晓媛（中国药科大学）

浩云涛（中国医药科技出版社）

高鹏来（中国医药科技出版社）

编　写　说　明

经教育部和全国高等医学教育学会批准，全国高等医学教育学会药学教育研究会于2004年4月正式成立，全国高等医药院校药学类规划教材编委会归属于药学教育研究会。为适应我国高等医药教育的改革和发展、满足市场竞争和医药管理体制对药学教育的要求，教材编委会组织编写了“全国高等医药院校药学类规划教材”。

本系列教材是在充分向各医药院校调研、总结归纳当前药学教育迫切需要补充一些教学内容的基础上提出编写宗旨的。本系列教材的编写宗旨是：药学特色鲜明、具有前瞻性、能体现现代医药科技水平的高质量的药学教材。也希望通过教材的编写帮助各院校培养和推出一批优秀的中青年业务骨干，促进药学院校之间的校际间的业务交流。

参加本系列教材的编写单位有：中国药科大学、沈阳药科大学、北京大学药学院、广东药学院、四川大学华西药学院、山西医科大学、华中科技大学同济药学院、复旦大学药学院、西安交通大学药学院、山东大学药学院、浙江大学药学院、北京中医药大学等几十所药学院校。

教材的编写尚存在一些不足，请各院校师生提出指正。

全国高等医药院校药学类

规划教材编写办公室

2004年4月16日

第三版前言

药用高分子材料在药物制剂中主要作为辅料应用，是药物制剂不可缺少的组成部分。从原始的药物制剂开始，人们就已经用食用的高分子材料作为药物制剂的辅料。近五六十年来，越来越多的新型药用高分子材料进入市场，其安全性和功能性（水溶胀性、增溶性、成凝胶性、通透性、黏附性和促进吸收等）显示了药用高分子材料作为辅料应用的进步和不可替代性。新剂型的发展使药用高分子材料成为制剂科学发展中的一个热点，在药剂学的各个新兴领域中获得广泛应用，其中很多品种已经是国家药典收录的品目。它们的功能性、生理作用和提高制剂中药物生物利用度的作用，以及安全性的要求，很多已经体现在各国的法定文件中。

药用高分子材料学是药剂学领域中新建立的专业基础课。有关药用高分子材料的知识，国内外多是在《药剂学》中不同剂型的内容中阐述，内容重复、缺乏合理的连贯性和理论性、且缺失其来源和性能的介绍，学生难以获得系统、全面的知识。《药用高分子材料学》是我国药学教育改革的成果，由于药用高分子材料在药物制剂中应用的重要性，20 世纪 90 年代初我国药学教育课程体系中，率先设立了独立的《药用高分子材料学》课程。国外第一本作为教材使用的关于药物传递用聚合物的著作（Polymers in Drug Delivery），2006 年才由 CRC 出版社出版（英国 Strachclyde 大学药学院 Ijeoma Uchegbu 教授和 Andrea Schätzlein 教授主编）。《药用高分子材料学》自 1993 年第一版出版以来，历经了 15 年的教学实践，累计发行量已经超过 5 万册。

《药用高分子材料学》为教育部批准的普通高等教育“十一五”*国家级规划教材，主要是为了满足药物制剂专业的学生和药学科技工作者进一步学习药剂学的需要，总结了 15 年来的教学经验，在前两版的基础上编写而成。全书涵盖了与药剂学相关的高分子化学和高分子物理学知识，以高分子作为药用辅料的应用为主要内容。本版内容与前两版比较，精简了“高分子化学”一章中的有关合成过程的基本内容；在高分子材料的物理化学性质一章中，加强了与药剂学新剂型相关的内容：专设“水凝胶”一节讨论水凝胶的理论和在药物制剂中的应用；增加了部分辅料的安全性资料（其中包括国外适用的法规）和新用途；增补了一些天然的药用高分子材料和供药用的生物可降解聚合物品种的介绍。因此，本版体系更加完备、内容更加丰富新颖、实用性也更强，便于读者短时间内以一定的深度和广度系统地掌握和了解本学科的概貌和应用知识，了解其基本发展方向。

本书涉及的一些有关材料安全性方面的常用术语和数据，如日许可摄入量（Acceptance Daily Intake For Man，ADI），美国食品药品管理局认可的安全化合物（Generally Recognized as Safety by FDA，GRAS），美国 FDA《非活性组分指南（Inactive Ingredient Guide）》收载状况等资料主要根据英、美两国药学会出版的《药用辅料手册》（第四版）整理。

《药用高分子材料学》适用于本科教学时数在 32 小时以内的教学。各院校可以根据各专业及教学目标进行适当的调整。书中涉及新剂型开发的信息，在普通高校并不属于必须学习的内容，可供学生进行创新性研究时参考。

本书的编写工作分工如下：第一章 绪论由郑俊民、方亮和徐晖执笔；第二章 高分子的结构、合成和化学反应由张灿执笔；第三章 高分子材料的物理化学性质由方亮、郑俊民和徐晖执笔；第四章 药用天然高分子材料由郑俊民和徐晖执笔；第五章药用合成高分子材料由张灿、胡巧红执笔；第六章 其他药用高分子材料、预制品由张灿、胡巧红和方亮执笔；第七章 药品包装用高分子材料由徐晖执笔；全书统稿工作由郑俊民和方亮完成。

中国科学院长春应用化学研究所的贺智端研究员继续担任本书的主审。她多年从事高分子溶液的理论和应用研究，为我们提供了很多宝贵的资料。她的认真审查使本书的质量得到保证。

由于本书涉及的知识范围比较广泛，加之编者了解有限，有一些新增的直接翻译自国外的参考资料，在理解上恐有不周，望见谅。

编　者

2008 年 1 月

第一版前言

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）

中国科学院长春应用化学研究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

第二版前言

从20世纪60年代起，药物制剂的理论和实践有了飞速的发展，表现在：缓释、控释、靶向等新剂型的产生和发展，药物定时、定量、定位的传递等。多种新型药用高分子材料的出现，在促进药物制剂的发展中起了举足轻重的作用。可以说，没有新型的药用高分子材料的应用，就没有现代的药物制剂。药用高分子材料有一定的生理作用，利用其物理（如粘附性、热特性、渗透性、溶胀性、机械性等）、化学（如降解、聚合等）方面的优异性能是21世纪药剂学研究的重点。

药用高分子材料学，是适应现代药学的发展和教学需要，于20世纪90年代在我国建立起来的一门崭新的学科。它的产生和发展得到国家医药行政部门的极大重视。药用高分子材料学、生物药剂学、物理药学、制剂工程学是现代药剂学的主要基础专业。近10年来，我国药用高分子材料的发展取得了很大成就，但与国际市场产品相比还有很大差距，这无疑是即将到来的21世纪我国药物制剂方面面临的挑战。

本书为教育部推荐的“面向21世纪课程教材”，是教育部“高等医药院校面向21世纪教学内容和课程体系改革研究和实践”项目中的“药剂学教学内容和体系改革”课题的研究成果。本书主要介绍药用高分子材料的基本知识和应用，尽量避免与药剂学课程中有关内容相重复。

全书结构完整，内容新颖，叙述简明扼要，主要内容如下：第1～3章介绍高分子材料物理和化学的基础知识，各专业学生可根据需要有重点地选择学习；第4～5章系统地介绍我国和发达国家经法定程序验证且应用的天然和合成药用高分子材料的来源、结构、制法、性质、应用；第6章对药品包装用的高分子材料做了介绍。本书绪论、第2～4章由郑俊民、杨丽（沈阳药科大学）编写，第1、5、6章由平其能、孙国庆（中国药科大学）编写，中国科学院长春应用化学研究所贺智端研究员对本书做了认真的审阅，补充了宝贵资料，丰富了本书内容，在此谨致谢忱！

目前，国内外药用高分子材料品种不断增加，由于编者水平有限，加之时间仓促及信息和资料的限制，书中肯定存在疏漏和错误，衷心地希望读者给予批评指正。

编　者

2000年3月

目 录

第一章 绪论 …… (1)
一、课程的目的、任务和学习范围 …… (2)
二、高分子材料在药剂学中的应用 …… (2)
三、我国药用高分子材料的发展概况 …… (7)
四、药用高分子辅料发展面临的新挑战 …… (8)
五、有关药用高分子材料的国内外法规和参考资料 …… (14)
第二章 高分子的结构、合成和化学反应 …… (18)
第一节 基本概念 …… (18)
一、高分子链的构成、定义 …… (18)
二、高分子的分类与命名 …… (20)
第二节 高分子链结构 …… (24)
一、高分子的结构特点 …… (24)
二、高分子链的近程结构 …… (24)
三、高分子链的远程结构 …… (29)
第三节 高分子聚集态结构 …… (30)
一、聚合物的结晶态 …… (31)
二、聚合物的取向态 …… (34)
三、高分子的织态结构 …… (34)
第四节 聚合反应 …… (35)
一、自由基聚合反应 …… (36)
二、自由基共聚合 …… (39)
三、离子型聚合及开环聚合 …… (40)
四、缩聚反应 …… (43)
五、聚合方法 …… (45)
第五节 聚合物的化学反应 …… (46)
一、聚合物化学反应的特征 …… (47)
二、影响大分子链上官能团反应能力的因素 …… (47)
三、聚合物的基团反应 …… (48)
四、聚合物的交联反应 …… (48)
五、聚合物的降解反应 …… (48)

第六节 高分子的相对分子质量及相对分子质量分布 …… (51)
一、概述 …… (51)
二、相对分子质量及其分布的测定方法 …… (54)
第三章 高分子材料的物理化学性质 …… (57)
第一节 高分子溶液的理化性质 …… (57)
一、溶胀与溶解 …… (57)
二、聚合物溶解过程的热力学 …… (59)
三、溶剂的选择 …… (60)
四、渗透性及透气性 …… (62)
第二节 聚合物的力学状态及高分子材料的力学性质 …… (63)
一、温度与力学状态 …… (64)
二、药物制剂中高分子材料的主要力学性能 …… (69)
第三节 药物通过聚合物的扩散 …… (73)
一、药物通过聚合物的传质过程 …… (73)
二、扩散系数 …… (77)
第四节 药用高分子凝胶 …… (78)
一、凝胶与水凝胶概述 …… (78)
二、水凝胶的性质 …… (79)
三、药物经水凝胶的通透性 …… (90)
四、水凝胶的制备 …… (94)
五、水凝胶的应用 …… (95)
第四章 药用天然高分子材料 …… (98)
第一节 淀粉及其衍生物 …… (98)
一、淀粉和氧化淀粉 …… (98)
二、糊精和麦芽糖糊精 …… (103)
三、预胶化淀粉 …… (106)
四、羧甲淀粉钠 …… (107)
五、羟丙淀粉 …… (108)
第二节 纤维素 …… (110)
一、粉状纤维素 …… (112)
二、微晶纤维素 …… (113)
第三节 纤维素衍生物概述 …… (115)
一、药用纤维素衍生物的化学类别 …… (115)
二、化学结构类型与应用性质 …… (116)
三、纤维素衍生物的反应性 …… (119)
四、纤维素衍生物的反应过程 …… (119)
五、玻璃化转变温度 …… (120)
六、溶度参数和表面能 …… (121)

七、物理配伍相容性 …… (121)
八、溶胀性 …… (122)
九、吸湿性 …… (123)
十、黏度 …… (123)
十一、生物黏附性 …… (126)
十二、热凝胶化和昙点 …… (126)
十三、液晶的形成 …… (127)
第四节 药用纤维素衍生物各论 …… (127)
一、纤维素酯类 …… (127)
二、纤维素醚类 …… (132)
三、纤维素醚的酯类 …… (151)
第五节 其他天然药用高分子材料 …… (154)
一、琼脂 …… (154)
二、海藻酸及其盐和酯 …… (155)
三、阿拉伯胶 …… (159)
四、角叉菜胶 …… (160)
五、壳聚糖和甲壳质 …… (164)
六、瓜尔胶 …… (167)
七、果胶 …… (168)
八、透明质酸钠 …… (169)
九、西黄蓍胶 …… (171)
十、黄原胶 …… (172)
十一、明胶 …… (175)
十二、人血白蛋白 …… (178)
十三、玉米朊 …… (179)
第五章 药用合成高分子材料 …… (181)
第一节 （甲基）丙烯酸类均聚物及其共聚物 …… (181)
一、聚丙烯酸和聚丙烯酸钠 …… (181)
二、交联聚丙烯酸钠 …… (184)
三、卡波沫 …… (185)
四、聚丙烯酸树脂与聚甲基丙烯酸铵酯 …… (188)
第二节 乙烯基类均聚物和共聚物 …… (194)
一、聚乙烯醇树脂和聚醋酸乙烯酞酸酯 …… (194)
二、聚维酮 …… (200)
三、交联聚维酮 …… (204)
四、乙烯－醋酸乙烯（酯）共聚物 …… (206)
第三节 环氧乙烷类均聚物和共聚物 …… (208)
一、聚乙二醇和聚氧乙烯 …… (208)

二、聚氧乙烯蓖麻油衍生物 …… (213)
三、泊洛沙姆 …… (216)
第六章 其他药用高分子材料、预制品 …… (221)
第一节 供药用的生物可降解聚合物 …… (221)
一、聚酯及其共聚物 …… (221)
二、聚原酸酯 …… (225)
三、氨基酸类聚合物 …… (226)
四、聚酸酐 …… (227)
五、聚磷腈 …… (228)
六、聚α-氰基丙烯酸烷基酯 …… (229)
第二节 供药用的其他聚合物 …… (230)
一、二甲基硅油 …… (230)
二、硅橡胶 …… (231)
三、离子交换树脂 …… (233)
第三节 供药剂用的高分子材料制品 …… (237)
一、水分散体 …… (237)
二、压敏胶 …… (241)
第七章 药品包装用高分子材料 …… (247)
第一节 药品包装用塑料 …… (248)
一、聚烯烃 …… (248)
二、聚氯乙烯 …… (250)
三、聚苯乙烯 …… (251)
四、聚酯 …… (251)
五、聚碳酸酯 …… (252)
六、纤维素类 …… (252)
七、离聚物 …… (253)
第二节 药品包装用橡胶 …… (253)
一、橡胶（弹性体）的特点 …… (253)
二、天然橡胶 …… (254)
三、卤化（氯化或溴化）丁基橡胶 …… (254)
第三节 药品包装用塑料和橡胶的常用助剂 …… (255)
一、增塑剂 …… (255)
二、稳定剂 …… (256)
三、抗氧剂 …… (256)
四、填充剂 …… (256)
五、硫化剂 …… (256)
六、抗静电剂 …… (257)
七、润滑剂 …… (257)

第四节 高分子材料在药品包装中的应用实例 …… (257)
第五节 高分子材料的性能测试与评价 …… (259)
一、力学性能 …… (259)
二、物理性能 …… (260)
三、化学试验 …… (262)
四、安全性和生物学试验 …… (263)
英文索引 …… (266)
中文索引 …… (270)

第一章

绪　论

药用高分子材料（polymers for pharmaceuticals）是具有生物相容性、经过安全评价且应用于药物制剂的一类高分子辅料。药用高分子材料学（pharmaceutical polymer material science）则是研究药用的高分子材料的结构、物理化学性质、工艺性能及用途的理论和应用的专业基础学科。

在药物制剂领域中，高分子的应用具有久远的历史。人类从远古时代在谋求生存和与疾病斗争的过程中，即已广泛地利用天然的动植物来源的高分子材料，如淀粉、多糖、蛋白质、胶质和黏液质等，天然的高分子材料在传统的药剂中是不可缺少的黏合剂、赋形剂、乳化剂、助悬剂，在我国古代的医药典籍中已屡见不鲜，不过当时还没有建立高分子概念。1930 年，高分子概念被承认后，随着工业、军事医学及其他民用工业的需求日益迫切，合成的高分子材料随即大量涌现，如 20 世纪 30 年代聚维酮合成成功，1939 年取得专利，其后作为血浆代用品的应用，及在药剂工业方面的应用日益广泛，显示了高分子材料的重要性。改性的天然高分子材料或合成的高分子材料，作为辅料在药物制剂中应用，可改善药物的稳定性或成型性，为新型药剂提供所需智能（例如对 pH、温度和酶的敏感），还可以改善、调节药物的通透性、成膜性、黏着性、润湿性、溶解性、载药量、溶胀性和对生物组织的黏附性以及生物相容性、生物可降解性等。

20 世纪 50～60 年代以来，药物传递（drug delivery）的理论与工艺有了飞速的发展，在现代的药物传递系统（drug delivery system）中，有些高分子材料几乎成了药物在传递系统中的不可分割的组成部分。药物传递的理论指的是应用化学或生物学的原理在时间和空间上控制药物分子在体内的过程来达到最佳的治疗目的。当病人运用药物时，只有非常少的一部分剂量的药物作用在受体和作用部位，大部分剂量的药物进入无关组织被浪费或是在靶组织中药物滞留时间过短或在药物到达病灶之前就被破坏。现代的药学工作者研究药物传递是为了达到使药物分子产生最大的药理活性和最小的副作用，所以药用高分子材料在药物传递中的作用是不可忽视的。

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药、减少生产的疑难问题、缩短处方设计和开发时间等方面的迫切需要。药用高分子的安全性对药物制剂的发展具有特殊的意义。对它的质量和性能要求有别于一般化工原料，它在药物制剂中的作用的多功能性需要深入挖掘。

药用高分子材料学是适应药物制剂发展需要而设置的课程。

一、课程的目的、任务和学习范围

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掌握药剂学中常用的高分子材料的结构、物理化学性质及制剂工艺性能、用途、安全性及质量要求，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、控释制剂及缓释制剂中的应用。因此，本课程主要介绍以下两方面的基本知识：

（1）高分子材料的一般知识，如命名、分类、化学结构；高分子的合成反应及化学反应（加聚、共聚、聚合物的改性与老化）；高分子材料的质量要求和制剂成形的物理、力学性能。

（2）药用高分子材料的来源、生产、化学结构、工艺学特性与功能性、安全性和在药物制剂中的应用。

英国和美国药学会主编的2003年出版的《药用辅料手册》收录了高分子辅料38种，其中天然高分子及其衍生物33个品目，合成高分子5个，2006年第6版达到46个。2005年版中国药典，收载了高分子辅料23个品目，其中天然高分子达13个，其结构的稳定性和应用的安全性已有质量标准来保证，学习药用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。

本课程着重于一般高分子材料的理论知识和药用辅料，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，使其达到持续释放和定位释放药物的目的，或本身具有强烈活性的高分子化合物等都不属于本课程研究的内容。

二、高分子材料在药剂学中的应用

（一）高分子材料的分类

1. 按用途分类

（1）在传统剂型中应用的高分子材料：如作为片剂的赋形剂、黏合剂、润滑剂等。

（2）控释、缓释制剂和靶向制剂中应用的高分子材料：如做微丸的赋形剂、缓释包衣的衣膜以及特殊装置的器件。

（3）包装用材料。

2. 按来源分类

（1）天然高分子材料，主要来自植物和动物，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、西黄蓍胶）。

（2）半合成高分子材料，如淀粉、纤维素的衍生物（如羧甲淀粉，羟丙基纤维素）。

（3）合成高分子材料，如热固性树脂、热塑性树脂等。

（二）药用辅料的定义和要求

药用辅料（pharmaceutical excipients）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，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，人们对药用辅料的定义不尽一致，一般都把辅料看作是惰性物质，1994 年《药用辅料手册》第二版定义辅料为将具有药理活性的化合物制成为适合病人使用的药物制剂（剂型）的添加剂。随着人们对药物由剂型中释放和被吸收的性能的深入了解，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和吸收、分布、代谢、排泄（ADME），1991 年，国际药用辅料协会（IPEC）的定义是：药用辅料是在药物制剂中经过合理的安全评价的不包括活性药物或前药的组分。使用辅料的目的有：

（1）在药物制剂制备过程中有助于成品的加工。

（2）有助于保护、保持和加强药物制剂稳定性及生物利用度或病人的顺应性。

（3）有助于鉴别药物制剂。

（4）增强药物制剂在贮藏或应用时的安全性和有效性。

尽管对于药用辅料的定义不尽相同，但是有一个共同点就是认为辅料是经过安全评价的、有助于剂型的制备以及保护、支持，提高药物或制剂有效成分的稳定性和生物利用度的材料。其中，安全性是药用辅料应用的首要考虑，没有安全性的保证所有的药用辅料都没有存在的价值。自 1937 年美国市场上磺胺酏剂应用二乙二醇（二甘醇，diethylene glycol）作为溶剂造成的大量死亡的悲剧以来，国际上已经一而再，再而三地报道了该化合物引起的死亡病例。1982 年发现了二甘醇能致肾衰。在 1983 年报道丙二醇具有高渗作用。1984 年有医生应用没有经过 FDA 注册的含有聚山梨酯（吐温 80）的维生素 E 静脉注射剂，致 38 名婴儿死亡。1988 年印度使用被二甘醇污染的甘油致 14 人死亡。1992 年，尼日利亚发生儿童食用含有二甘醇的甘油而中毒的事件。1996 年，海地由于在扑热息痛的糖浆中使用被二甘醇污染的甘油而致儿童急性肾衰。2006 年 10 月，巴拿马卫生部在该国社会保险局下属制药厂生产的一种祛痰糖浆中发现工业用原料二甘醇，怀疑这便是近期夺去 21 条性命的元凶。2006 年 4 月我国齐二药生产的亮菌甲素注射液中误投入二甘醇的事件等。虽然所有的惨剧大部分都是来自于低分子物料，但是在药用高分子辅料中，由于原料不纯，来源不稳定，质量不稳定，工艺反应不完全，残留有毒的小分子化合物的分离不完全，有毒物质的掺杂也是可能造成中毒伤亡事故的原因。

药用高分子辅料是制药工业中具有巨大潜能的物质。在药用辅料中占有很大的比重，现代的制剂工业，从药品包装到复杂的药物传递系统的制备，都离不开高分子材料，其品种、规格的多样化和应用的广泛性表明它的重要性。1940 年醋酸纤维素应用于片剂的肠溶包衣，新的肠溶包衣的高分子材料

的发明和应用，一直延续到20世纪90年代；20世纪50～60年代，亲水性水凝胶用于缓释制剂，以及药用高分子材料在药物制剂应用中取得的一些较重要的进展，如作为难溶性药物、多肽类药物制剂中药物的载体是最新研究的热点，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，1973年的毫微囊、宫内避孕器，1974年的微泵、1978年的透皮吸收制剂，1980年丙烯酸树脂和纤维素衍生物水分散体的应用。20世纪80年代可注射缓释制剂的发明和创制，如局部注射用的亮丙瑞林微球，戈舍瑞林微球等都借助于高分子材料的应用。

药用高分子辅料有别于非药用的高分子材料，应具备一些特殊要求：

（1）对特殊药物有适宜的载药能力。

（2）载药后有适宜的释药能力。

（3）无毒，并具有良好的生物相容性。

（4）无抗原性。

（5）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机械性质。

2005年3月SFDA的一个专门课题研究组公布的《化学药物制剂研究基本技术指导原则》第4条第2项辅料项下指出：辅料不应与主药发生不良相互作用，并需要考虑辅料对制剂含量测定含有关物质检查可能产生的影响；辅料理化性质（包括相对分子质量及其分布、取代度、黏度、粒度及其分布、流动性、水分、pH等）的变化可能影响制剂的质量，例如，稀释剂的粒度、密度变化可能对固体制剂的含量均匀性产生影响；缓释、控释制剂中使用的高分子材料的分子量或黏度变化可能对药物释放行为有较显著的影响。辅料理化性质的变化可能是辅料生产过程造成的，也可能与辅料供货来源改变有关。因此，需要根据制剂的特点及药品给药途径，分析处方中辅料可能影响制剂质量的理化性质，研究证实这些参数对保证制剂质量非常重要，为保证辅料质量的稳定，则应制定或完善相应的质控指标，注意选择适宜的供货来源，明确辅料的规格和型号。

（三）高分子材料在药剂学中的应用

文献报道的一些重要的药用高分子材料在药物制剂中的应用由于设计品种繁多，规格不一，而且根据用药途径的不同，都有特殊的要求，对于注射用的、局部用的还有黏膜用的、眼用的、耳用、鼻用、不同吸收部位应用的除了要具有安全适用性以外，还有对其功能性（functionality）的特殊要求，尽管结构式相同、主要成分相同、基本性质相同，也不可以互相串用，互相代替。以下仅仅从一般使用的情况做简单的分类介绍：

1. 作为片剂（湿法制粒或直接压片）和一般固体制剂（胶囊剂）的崩解剂、黏合剂、赋形剂、外壳

口服固体制剂，如胶囊剂、片剂在医疗实践中应用最为广泛，最新的材料统计它在市售药物剂型中占有80%以上的比例。按照它在最终剂型的功能，

常见的有：黏合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂和包衣材料等5类。

（1）黏合剂 如淀粉、预胶化淀粉、聚维酮、甲基纤维素、西黄蓍胶、琼脂、明胶、海藻酸、卡波沫、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。直接压片的辅料有微晶纤维素、淀粉、淀粉的衍生物。全胶化淀粉不具有崩解剂的性质，一般只能作为黏合剂用。

（2）稀释剂 微晶纤维素、粉状纤维素、糊精、淀粉、预胶化淀粉等；天然的胶质由于质量不一，现在应用不多。

（3）崩解剂 湿法制粒的崩解剂有微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、羟丙纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、乙基纤维素（在某些控释片剂中也可作为湿法制粒的崩解剂）、海藻酸、明胶、聚维酮（型号为K－29/32）、淀粉、预胶化淀粉等。近年来应用较广的崩解剂有：交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、羧甲基淀粉钠等。

（4）润滑剂 聚乙二醇等。

（5）包衣材料 传统上片剂是用糖浆包衣，废时、耗能较大，而薄膜包衣操作简单，高分子材料的衣膜只要20～100μm厚就具有封闭孔隙及使粗糙表面光滑的作用，并且具有一定防潮作用，常用薄膜包衣材料有两类：

①肠溶衣材料 肠溶衣材料是耐胃酸、在十二指肠很易溶解的聚合物。常用肠溶衣材料见表1－1。

②水溶性包衣材料 有海藻酸钠、明胶、桃胶、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具有共混增塑等作用。

③水溶性胶囊剂材料 明胶、羟丙甲纤维素、聚乙烯醇丙烯酸共聚物、淀粉、壳聚糖等多糖类。

表1－1 国内外已采用的肠溶衣材料

肠溶聚合物名称	肠溶pH	收载药典或法定文件
纤维醋法酯（制品有水分散体）	6.0	中国药典、USP/NF、EP
醋酸纤维素三苯六甲酸酯（trimellitate）	5.2	美国FDA的Drug Master File
羟丙甲纤维素酞酸酯（制品有水分散体）	5.0～5.8	USP/NF、JPE
聚丙烯酸树脂［商品Eudragit L100－55专供肠溶用（制品有水分散体）］	5.5	USP/NF
聚醋酸乙烯酞酸酯	5.0	USP/NF
虫胶（市售商品有漂白虫胶、脱蜡虫胶）	7.0	中国药典、USP/NF、EP
醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯（羟丙甲纤维素醋琥酯）	5.5～7.1	USP/NF、JPE

2. 作为缓释、控释制剂的骨架材料和包衣材料

聚合物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、骨架，药用高分子材料的发展促进了药剂技术的飞速进步，通过合成、改性、共混合复合等方法的改进，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、增加智能功能团方面呈现出理想的特殊性能。控释、缓释给药的机制一般可分5类：扩散、溶解、渗透、离子交换和高分子挂接。以下就前4类的传递系统常用的高分子材料分别介绍如下：

（1）扩散控释材料　扩散控释包括膜控和骨架控释。常用的有纤维素衍生物，壳聚糖，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，聚羟乙基甲基丙烯酸酯，聚羟丙基乙基甲基丙烯酸酯，聚乙烯醇－甲基丙烯酸酯共聚物，聚氯乙烯，聚脲，硅橡胶等。

（2）溶解、溶蚀或生物降解材料以及能形成水凝胶材料　常用的有交联羧甲基纤维素钠，微晶纤维素，壳聚糖，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，黄原胶，卡波沫等，这一类聚合物具水溶性、水不溶性或生物降解性等不同性质，药物释放机制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。

（3）具有渗透作用的高分子渗透膜　它们具有不同的水蒸气透过性［按每25μm厚的膜每100cm^{2}的24h水蒸气的透过量（g）］的大小顺序列出：聚乙烯醇，聚氨酯，乙基纤维素，醋酸纤维素，醋酸纤维素丁酸酯，流延法制的聚氯乙烯，挤出法制的聚氯乙烯，聚碳酸酯，聚氟乙烯，乙烯－醋酸乙烯共聚物，聚酯，聚乙烯涂层的赛璐玢，聚偏二氯乙烯，聚乙烯，乙烯－丙烯共聚物，聚丙烯，硬质聚氯乙烯。聚甲丙烯酸铵酯，聚甲丙烯酸铵酯水分散体。

（4）离子交换树脂　此类高分子载体系用于离子药物的控制释放，离子交换树脂是由聚电解质（即带有大量离子基团的高分子）交联而成，具水不溶性。离子交换树脂具有阳离子或阴离子交换性能，目前药用的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 polacrilin potassium，商品名 Amberlite IRP）等。

3. 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，聚维酮等，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。

4. 作为生物黏着性材料

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），藻酸钠，卡波沫，聚卡波菲（polycarbophil），聚氧乙烯（PEO），壳聚糖及其衍生物，聚乙烯醇及其共聚物，聚维酮及其共聚物，透明质酸，瓜耳胶，羧甲基纤维素钠及聚异丁烯共混物等，可黏着于口腔、胃黏膜等处。

5. 可生物降解的高分子材料

这一类材料主要是应用于植入剂、新型微粒分散制剂或靶向制剂。它们具有较好的生物相容性，可应用的聚合物很多。其良好的安全性在医疗用品中有长期的医用历史，在国际市场上有医用级别的产品。生物可降解聚合物分为水溶性和水不溶性两类。前者可用于制备靶向药物载体。生物可降解聚合物按来源可分为两类：合成生物可降解聚合物和天然生物可降解聚合物。

天然生物可降解聚合物包括人血清白蛋白、低密度脂蛋白、牛血清白蛋白、明胶、胶原、血红蛋白、多聚糖、纤维蛋白原、海藻酸盐、壳聚糖、右旋糖酐、透明质酸、淀粉等。由于难以纯化和大规模生产，天然生物可降解聚合物应用范围较窄。此外，众所周知，它们还可能产生免疫性副反应。在上述天然生物可降解聚合物中，低密度脂蛋白因其对肿瘤细胞的亲和性成为制备肿瘤靶向药物的最佳选择。随着聚合物科技的不断进步，在过去的三十多年中，人们获得了大量关于聚合物合成、使用和许多生物可降解聚合物降解机制的信息。这些聚合物中，合成的聚合物中聚乳酸、聚羟基乙酸、乳酸－羟基乙酸共聚物、聚酯、聚内酯、聚氨基酸和聚膦腈以体积溶蚀为主，而聚原酸酯和聚酐则以表面溶蚀为主。现在人们正在将生物可降解聚合物应用于全身性药物传递系统，并已取得成功。尽管来源和化学性质不同，所有生物可降解聚合物具有一些共同的性质：①稳定性和与药物分子的相容性；②生物相容性和生物可降解性；③便于大规模生产；④便于灭菌；⑤具有多种释放特性。

6. 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，甲基丙烯酸酯，硅橡胶，对苯二甲酸树脂，聚三氟氯乙烯和聚氨酯树脂等。

7. 用作药品的包装材料

作为药品的包装材料涉及到很多热固性树脂和热塑性树脂。如常用的比较经济的塑料包括：高密度聚乙烯，聚丙烯，聚氯乙烯，聚碳酸酯，氯乙烯－偏氯乙烯共聚物，橡胶等。

由上所述，显而易见很多的高分子材料都具有多功能性，同样的一种符合某一药典的高分子材料，由于它们的分子量不同、型号不同，不纯物含量不同，在不同药物的制剂的制备中起到不同的作用。应用时应严格考查能否交叉代替，特别是和化工产品的同名产品要区分开来，由于它们在纯度、单体含量、溶剂的残留量以及来源等方面要求不同。

三、我国药用高分子材料的发展概况

我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。近年来，中国已有相当数量的药用高分子材料被开发应用，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、羟丙甲纤维素）、丙烯酸树脂类（肠溶型、胃崩型、胃溶型、渗透型）等，除渗透型外，有的已有大吨位的生产能力。合成的聚合物，如泊洛沙姆，卡波沫，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，聚乳酸，聚甲基氰基丙烯酸，交联羧甲基纤维素，乳酸－羟基乙酸共聚物，壳聚糖等，有的已获批准生产，有的正在开发之中。《中华人民共和国药典》（以

下简称中国药典）2005 年版二部将药用辅料另设为正文品种。其中收载的药用高分子材料有乙基纤维素、甲基纤维素、纤维醋法酯、羟丙甲纤维素、羟丙纤维素、微晶纤维素等纤维素的衍生物；淀粉和淀粉的衍生物，有氧化淀粉、糊精、β－环糊精、预胶化淀粉、羧甲淀粉钠；丙烯酸树脂有聚丙烯酸树脂Ⅱ、聚丙烯酸树脂Ⅲ、聚丙烯酸树脂Ⅳ、聚甲丙烯酸铵酯Ⅰ、聚甲丙烯酸铵酯Ⅱ；其他还有卡波沫、泊洛沙姆、聚维酮 K30、聚乙烯醇树脂、聚乙二醇 6000、玉米朊等。

2005 年口服制剂所用的特制辅料达到 225 000 吨，中国的口服制剂特制辅料的消耗估计 2005～2010 年之间的每年增长率大约是 8%，其中口服固体制剂的黏合剂和填充剂，每年总增长 62 415 吨，大大的超过了美国和西欧的增长率（2.3%～2.6%）。应用于药品包装的高压聚乙烯、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。据调查显示，2003 年中国成为全球药品包装行业增长最快的地区，年产值约 150 亿人民币。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。有关药品包装的标准也逐步完善。自从 20 世纪 80 年代初，天津大塚公司生产聚丙烯硬塑瓶输液开始，我国其他生产企业也开始采用塑料包装材料来代替传统的玻璃瓶做输液的包装材料。塑料软包装输液具有玻璃瓶输液不可比拟的许多优势，如体积小、重量轻，破损率低，可节约大量的运输和仓储费用，特别是现代科学技术已能生产将制瓶、灌装、封口等操作工序集中在一台机器上的设备，在无菌操作的条件下完成输液的自动化生产，缩短了输液的生产环节，简化了操作步骤，减少了操作人员。目前，我国已经有数十家引进了各类塑料软包装输液生产线。非 PVC 软袋于 20 世纪 90 年代初被研制成功，成为目前世界上最具安全性的输液包装形式。非 PVC 软袋和 PVC 软袋一样，属完全封闭式包装方式，不与空气和外界环境直接接触，彻底防止了大环境对输液的污染。特别是非 PVC 软袋不含增塑剂，稳定性好，药物相容性好，透水性和透气性极低。我国的应用虽然刚刚开始，但已逐步为广大医患人员所接受，并对它有着高度的评价，从目前国内外的趋势来看，非 PVC 输液袋必将有广阔的发展前景。

四、药用高分子辅料发展面临的新挑战

（一）高分子的材料来源和生产

国内生产药用高分子辅料的大型的、专业的厂家少，其中很多分散于化工、食品工业的工厂生产。据报道，有些企业在生产药用辅料之外，又往往生产食品添加剂、化工级别的产品等。因此必须注意辅料的生产条件和来源。

国外药用高分子产品一般标有级别，如陶氏公司生产的纤维素醚类产品有如 Premium、Standard（一般 P 代表优级品，即供药用品，而Standard代表工业级别）等级别，而纤维素醚则在商品名之首加有 A、E、F、J 或 K 等品种类型（type），其后则跟有黏度（一般，LV 代表低黏度，C 代表 100mPa·s），

商品名后缀 G 代表粒状产品，CR 代表控释等型号。目前国际上对于药典品是否要规定型号还在讨论之中，只有个别品种分别作独立的品目收载。

药用高分子材料的来源涉及动物、植物和矿物。所用的加工工艺繁多，市场所售的高分子材料往往不是遵从制药工业的 GMP 规程。由于制药工业对这些材料的需求量不大，所以生产企业往往忽视制药工业所需高分子材料的特殊要求。1995 年，国际药用辅料协会制定了《药用辅料的 GMP 指导准则》(GMP Guide for Excipients)；我国也在 2006 年发布了相应的规定。多年来的经验证明，辅料生产厂家所应用制备明胶的原料的来源，制备纤维素衍生物的来源（木材、棉花、农产品的废弃物料，纤维素的精度），对产品质量关系重大。在工艺方面，在各个专业的辅料生产厂家中，生产量不同，使用交联剂不同，如用马铃薯淀粉来制备羧甲基淀粉的时候［可能用磷酸盐或者表氯醇（epichlorohydrin）做交联剂］要增加一些工序（如真空抽提法或加热法）以除去残留物，此时化工厂有可能由于经济和工艺危险性等原因拒绝提供所要求质量的产品。在质量标准方面，其中包括鉴别方法的可靠性，从毒物学的观点来检测杂质以及杂质的限度；还有从药品稳定性的观点，看药物杂质是否与辅料起反应。应严格区分工业与药业规格。特别是在生产复合药用辅料的时候，要进行组分定量；确定药用辅料的工艺学要求和标准。在这些不纯物的检查中特别应注意辅料使用的原材料及加工过程，以及辅料的特殊要求。

凡是按照高要求 GMP 级别生产的高分子辅料，如果它具有致敏性，标签上则应附有对这一类过敏的病人慎用的警示，并且生产的厂商则应注意质量控制和质量保证及严格执行 GMP 的生产，这样就可能避免严重的、致命的及与药用高分子材料相关的毒性反应。辅料的物理性质及规范的制造方法必须确定和遵守，因为这些因素可能要求较高的 GMP 水平。在确定它的功能性时，药厂与辅料厂应保持密切的联系。因为根据用户及剂型不同，对辅料功能的要求是不同的。如聚维酮既可做片剂的黏合剂，也可以作为液体制剂的增黏剂。药物制剂厂如果发现了某一个辅料有新的功能应该与辅料生产厂联系，以确定辅料的功能性。对于辅料生产厂来说，要求它在辅料生产上处于什么样的 GMP 水平，是至关重要的。生产厂家应该确定在特定的药物制剂中所用的辅料的每天的剂量。辅料在研发时已经做过辅料毒性方面的试验，但是药物制剂厂对产品的质量仍负有重要责任，所以为了确定 GMP 水平，制药厂应该公开辅料在药物产品中的含量及病人用药时辅料大致的剂量；如果辅料是由生产多种品种辅料的厂家生产时，可能出现一个交叉污染和混料的问题。有时食品添加剂也可能在辅料生产厂中生产。很多辅料都是由化工厂来生产的，这时候就要求他们高度重视控制环境，合成的辅料一般来说是在密闭的反应器中进行，但也存在着同一设备生产不同辅料的可能性。另外，应在严格的管理条件下进行包装。国际辅料协会通过十几年的工作，已经起草了部分辅料的 GMP 标准，这种标准已经被 FDA 所接受，如果要生产新的辅

料，必须要求厂家与供应商取得密切联系，提供它在使用中更多的细节。再之，辅料厂商的员工应具备评价制剂厂提供的资料的水平和能力。各国药典或者各国的法定辅料文件，都有辅料品种的质量标准，其间可能会有互相矛盾的地方，在进行国际产品贸易的时候，要注意和研究。

（二）质量标准

药用高分子材料的质量保证、纯度、残留单体及溶剂、毒性和生物相容性、灭菌、杂质、防污染及变质等问题是药用高分子应用时的依据。保证安全是第一要求，其次根据特殊应用的要求，高分子辅料要保证与制剂中的其他组分有良好的配伍相容性和生物相容性，而且在使用的剂量的条件下，没有明显的影响药物的稳定性和毒副作用，没有可预见到的致癌、致畸、致突变作用。所有的药用高分子辅料的毒性、致死和致残的事故远远比一般药物所出现的不幸事故低得多，目前已报道的高分子辅料的不良反应或毒性很多属于过敏性反应，其中包括不能耐受的剂量和皮肤反应等。如果所用的剂量不合理或与其他小分子的辅料混合应用时，也可能会有毒性，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。经典的对辅料的研究，一般只限于物理化学方面，如溶解度、吸水性、挥发性和有限的功能性等。而现代的辅料研究，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，有效地传递药物具有重要的意义。但关于其中有关工艺学或材料学的要求，药典的品目中没有强制性的标准规定，在进行制剂的研究时，一般要考虑下面几点：

1. 剂量

一般来说，在制剂中所用的辅料的量都是以百分比来表示的。在进行初始的处方设计的时候，特别是口服制剂或者是一些静脉注射剂，要把百分比折算到剂型里的每天平均用量多少。FDA 对一些主要的药用高分子材料一般用可暴露量（exposure dose）来表示平均日剂量（average daily dose，ADD）。

2. 杂质和掺杂物

高分子材料中含有的杂质可能影响药物的吸收，或造成局部的刺激和全身性的毒性。如羧甲纤维素中可能存在着二噁类化合物（dioxins），在含氮的化合物中可能含有亚硝胺（nitrosamines）等。ICH 近年来对于各种杂质的限量、有机挥发性杂质残留量、微生物含量以及乙二醛（glyoxal）和硝酸盐的限量都进行了比较深入的研究。由于药用辅料做成的制剂品种繁多，不可能在每一个品目里对每一种杂质、污染物、掺杂物或微生物都规定了它的测试法。而且杂质的来源受所用的原材料的改变、产地的差异、生产过程或者外部因素影响。所以如果上述情况有任何变动时，也可以增加一些特殊杂质的测试法。国内外辅料的制造厂商与用户现在都非常重视高分子辅料 GMP 的执行和杂质的控制。

羟乙纤维素往往含有乙二醛（图 1－1），由于加进乙二醛后能改善聚合物在水中的分散性，具有抗黏结作用。这在一般工艺上是必要的，但药用上不允许，因乙二醛与甲醛的结构相似，易与药理有效成分发生化学反应，从毒理上来说也是不安全的。ICH 曾经作了系统的考查，认定羟乙纤维素在口服制剂中每天的摄入量是 450mg。

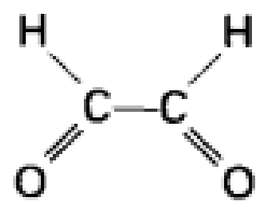


图 1－1 乙二醛结构式

残留的有机挥发性杂质可能是由于药用高分子材料在合成、加工以及容器转换等过程中产生的。中国药典附录中已有专门的一项叫做“有机溶剂残留量测定法”。1986 年 10 月的美国药典论坛（Pharmacopeial Forum）建议美国药典要增加“有机挥发性杂质检测”的项目。一般来说是用于慢性病并进行系统治疗的时候，特别是长期治疗与全身性治疗的一些药用辅料更有必要。所谓“长期”指的是 30 或 30 天以上。还要求重视其最大日暴露量。2007 年版美国 NF 规定了第一类有机溶剂中的 5 种残余溶剂的限量：苯（2ppm）、四氯化碳（4ppm）、1,2－二氯乙烷（5ppm），1,1－二氯乙烷（8ppm）、三氯甲烷（1500ppm）。第二类有机溶剂中有些有机溶剂规定“日暴露量”（PDE，mg/d）和残余限量（ppm）的：乙腈（4.1；410）、氯苯（3.6；360）、三氯甲烷（0.6；60）、环己烷（38.8；3880）、1,2－二氯乙烷（18.7；1870）、1,2－二甲氧基乙烷（1.0；100）、*N*,*N*－二甲基乙酰胺（10.9；1090）、*N*,*N*－二甲基甲酰胺（8.8；880）、1,4－二噁烷（3.8；380）、2－乙氧基乙醇（1.6；160）、乙烯二醇（6.2；620）、甲酰胺（2.2；220）、乙烷（2.9；290）、甲醇（30.0；3000）、二甲氧基乙醇（0.5；50）、甲丁基丙酮（0.5；50）、甲基环己醇（11.8；1180）、一氯甲烷（6.0；600）、*N*－甲基吡咯烷酮（5.3；530）、硝基甲烷（0.5；50）、吡啶（2.0；200）、二氧噻吩烷（1.6；160）；四氢呋喃（7.2；720）、四氢萘（1.0；100）、甲苯（8.9；890）、三氯乙烯（0.8；80）、二甲苯（21.7；2170）。

ICH 在 1996 年 11 月的一次会议上，对残留溶剂有这样的意见：药剂中的残留溶剂定义为在原料药或者辅料的合成中或药物制剂的生产中所使用的、没有被完全除去的挥发性化合物（organic volatile chemicals）。NF 将残留溶剂分为四类：第一类残留溶剂，其毒性大，对人有致癌性或严重可疑的致癌性、对环境有危害，不应有此类溶剂残留，如苯、四氯化碳，1,2－二氯乙烷，1,1,1－三氯乙烷；第二类残留溶剂，指对动物没有遗传的致癌毒性或其他不可逆的毒性（如神经毒、致畸）以及其他毒性明显但可逆的残留溶剂，必须有残余量的规定；第三类残留溶剂，指低毒的，对人的毒性小、不需要规定每日暴露量（若 PDE 在 50mg 以上，则需规定 PDE）；其他残留溶剂，指没有发现毒性的，不需要规定每日暴露量。

关于微生物的要求，药用高分子辅料一般用化学合成法制备，它的细菌污染是很少的，主要的来源是在包装和运输的过程中的污染，矿产的高分子的细菌污染也比较少。从动物、植物来源制备的高分子辅料，由于它采集、

提取、储存过程中都可能染菌，在植物来源的原料中就可能有革兰阳性、革兰阴性，虽然它们不一定都是病原菌，而动物来源材料，污染最为严重，主要也是非病原菌，偶然发现一些病原菌。1995 年曾经有人报道，植物来源的高分子材料中，玉米淀粉，阿拉伯胶，明胶，预胶化淀粉，纤维素，西黄蓍胶等辅料，发现细菌污染量都很少，菌数一般在 100 个以下。但是，真菌的污染确实应该作为一个严重问题来考虑。因为真菌污染以后，能够产生各种臭味，而且产生的内毒素对人群危害较大，很难杀除，所以必须有个标准。NF 规定，一般用途的纤维素类和淀粉类高分子材料如微晶纤维素、粉状纤维素、淀粉（小麦、马铃薯、大米）、羧甲淀粉钠、交联羧甲纤维素钠，其每克需氧菌的菌落数量限在 1000 以下，酵母菌和霉菌的菌落数量限在 100 以下。

基因毒性物质（genotoxic substance）通常被认为是进入人体内的一种诱癌剂和致癌物。在欧洲药品局（EMEA）新的指南中，当一种化合物（杂质）的毒性物质限量（TTC）值达到 1.5μg/（人·天）时，就被归类为基因毒性物质。TTC 值最初由美国 FDA 提出，用来对食品接触性物质的含量制定一个“规定限值”。制定 TTC 值是为了对任何没有得到充分研究的化学物质通常所具备的接触水平作出定义，从而在最大程度上阻止它们产生较大的致癌风险或其他毒性作用。但新指南并不适用于此前已经获批上市的产品，除非某些产品存在着让人担忧的特殊原因。欧洲在药品和辅料的质量管理上，很重视对有基因毒（genotoxic）的化学杂质的限量，这在制药厂和辅料厂中已经引起了很大的反响。

3. 用药途径

用药途径不同对药用高分子材料的质量要求不同，如注射、植入、吸入、经皮或黏膜、经口等。但是从大量的、长期的市场或者医疗经验来看，传统用的一些辅料，在通常应用的浓度水平上，大部分都是生物学惰性的，但是必须注意临床上的特殊过敏性，近年来国外有关于新开发辅料的研究报道：如用于口服的辅料是否可能改变胃的排空时间以及对于黏膜有否黏附性；辅料反复使用后，是否有累积作用或其他作用；聚氧乙烯蓖麻油作注射用具有致敏性。谷蛋白（gluten）的不耐受性和 PEG 的皮肤过敏性已是众所周知的事实。明胶一直被认为是安全的辅料，自从英国发现疯牛病以后，它的安全性受到重视。

（三）开发国外已收载入法定文件中的药用聚合物

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，高黏度壳聚糖，聚卡波菲等。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。

（四）开发多种适合于特殊用途的不同功能和型号的产品

关于辅料的不同型号或规格的要求，近年来国外的药剂专业杂志上进行了热烈的讨论，主要的焦点是在药典的同一品目中是否要包含不同功能性的叙述。国际市场市售的微晶纤维素的不同型号在粒子大小和水含量等方面有差异，可以适应不同制剂和制片工艺的要求。我国药典有关细度的规定已涵盖了大部分产品的粒度。不同型号的微晶纤维素或者具有快速崩解性、较好的流动性、可减小片重差异等优点，或者具有可以提高片剂硬度、降低磨损性、少量添加适于在低压力下压片等优点，制剂厂根据制剂的需要，可方便地购买所需功能的特定型号的产品。此外，乙基纤维素有中型号、标准型号；羟丙甲纤维素（HPMC）有 1828、2208、2906、2910 等不同型号；卡波沫（Carbomer）有 910，934，934P，940，941，1342 等不同型号；泊洛沙姆（Poloxamer）有 188，237，338，407 等不同型号。

（五）开发新的化学实体（NCE）或新型天然高分子辅料

我国有自主知识产权的新辅料有限，必须开发新辅料以适应制剂不断发展的需要。但是，根据我国的情况，则不是轻而易举的事。因为辅料与药品不同，辅料的用户是药厂，附加值相对较低，而且市场需要量小，开发新辅料长期的安全性试验投资大，回收期长。然而，将传统制剂上曾经使用的安全的天然高分子辅料加以改性可能是一条捷径。现在某些外国药典中已经收载的有：梧桐树胶粉（454），聚羧甲纤维素钠（钾）盐（142），羟丙淀粉钠，醋酸乙烯酯与巴豆酸共聚物（929），羟乙基纤维素，麦芽糖糊精，海藻酸丙二醇酯，角豆胶等。

（六）开展辅料再加工产品的研究和生产

根据多年来国内外制剂生产的经验，利用市场上成熟的安全的辅料，组合成预混材料，使其能够在制剂处方上具有更优良的功能，高分子辅料与其他辅料混合应用是一个有待发展的广阔空间。

复合辅料如 2－乙基己基丙烯酸酯、2－乙基己基甲基丙烯酸酯和十二烷基甲基丙烯酸酯共聚物的压敏胶液；羟丙甲纤维素 2910、二氧化钛和聚乙二醇 400 的共混物；乳糖与纤维素的共混物；纤维素、微晶纤维素与羧甲纤维素钠的复合物，纤维素与微晶纤维素的复合物；微粉硅胶与微晶纤维素；微晶纤维素与瓜耳胶复合物；乳糖与聚维酮的共混物；微晶纤维素与角叉菜胶复合薄膜。

水分散体，如聚甲丙烯酸铵酯水分散体；丙烯酸 2－乙基己酯与接枝聚维酮共聚物的水分散体；微晶纤维素与羧甲纤维素钠水分散液；甲基丙烯酸共聚物 LD 水分散体干粉。

高分子辅料新制品如淀粉的球形颗粒、微晶纤维素的球形颗粒为微丸的制备提供一个方便的平台。

五、有关药用高分子材料的国内外法规和参考资料

药品是人类防病治病的重要武器，作为药品的重要组成部分的药用辅料，在药物制剂中起到举足轻重的作用。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》，全面系统地规定了对药品及其有关材料的管理；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，以及已有的化学物质首次作为辅料应用于制剂的药物辅料；第二类指国外已批准生产并应用于制剂的，以及已有的食品添加剂首次作为辅料应用于制剂的药用辅料。对生产这两类辅料应提供的申报资料要求也有具体规定。此外，国家药典及国家法定标准也包括药用高分子材料。

用于医药品的包装材料，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）》，规定了药品包装材料的分类与标准，注册管理和监督管理，这是专业工作的政策依据。

2001 年 2 月 28 日全国人大常委会又通过了修改的《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。第六章第四条还专门规定了有关药品包装的管理等事项。2002 年 8 月，国务院又颁布了《中华人民共和国药品管理法实施条例》，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。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，而且要懂得如何更好地去执行。

2006 年 3 月 23 日，国家食品药品监督管理局在总结了多年来的药用辅料管理工作中的经验后参考了国外的有关资料，发布了《药用辅料生产质量管理规范》，这是我们国家第一次由监管部门全面系统的对药用辅料 GMP 管理的文件，由于药用高分子材料很多都属于药用辅料，其生产质量也必须要遵从其中有关的规定，该条例规范地规定了药用辅料生产企业实施 GMP 质量管理的基本范围和要点。现仅举关系较重大的一些内容介绍如下：

如第二十七条中规定企业“应制定辅料生产所用物料购入、储存、发放、使用等管理制度。物料应有质量标准，企业应按质量标准对物料进行检验，并审核供应商的检查报告，以确保物料的规格和质量满足辅料生产的质量要求”。

第二十八条中规定“成品和对成品质量有影响的关键物料应有明确的标识，以便通过文件系统对其进行追溯，质量体系应保证辅料产品的双向可追溯性。应能运用批/编号系统或其他途径，借助原料的标识（名称、编号）对辅料生产过程中所使用的原料追溯查询。对连续法生产所用的原料，应明确一定数量的原料作为一个批并给定具体批号。难以精确按批号分开的大批量、大容量原料、溶媒等物料入库时应编号，其收、发、存、用应有相应的管理制度”。

第三十二条中规定：“生产药用明胶或其他辅料所用的动物组织或植物，

应有文件或记录表明其没有受过有害化学物质的污染，如要求供应商提供卫生检疫部门的动物健康证明或其他检疫，检验证明材料”。

第五十六条中规定：“无菌药品用辅料的生产环境应与制剂的生产环境相似，并制定相应的环境监测规程。无菌辅料灭菌后的操作必须使用无菌操作技术，无菌生产过程中有关灭菌及无菌操作区环境监控的结果，应纳入批生产记录中，并作为最终产品质量评估的重要依据”。

第五十七条中规定：“生产过程中的工艺用水应符合产品工艺要求，一般情况下，工艺用水应符合饮用水质量标准，当产品工艺对水质有更高要求时，企业应建立包括理化特性、细菌总数、不可检出微生物等的标准。如由企业自行处理工艺用水使其达到标准，应对水处理工艺进行验证，并对系统的运行进行监控。如企业生产的非无菌辅料用于生产无菌药品，应对辅料最终分离和精制的工艺用水进行监测，同时应控制细菌总数及内毒素”。

第五十八条中规定：“如企业采用加热或辐射的方式来减少非无菌辅料微生物污染时，辅料在灭菌前应达到规定的微生物限度标准，且灭菌工艺处于受控状态。应对采用的灭菌方法进行验证，以证明达到设定的要求。不应将辅料产品的最终灭菌替代工艺过程的微生物控制。

这些规定吸取了国内外辅料监管的经验，渗透了国内外药用辅料应用的教训，也是宝贵的历史经验的一部分。我国 SFDA 目前正在整顿提高药用辅料标准和注册办法。

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也有部分涉及药用高分子材料的质量管理，包括一些聚合物的药用辅料、包装材料的质量管理。

关于食品包装的卫生标准，国家已公布的有 GB3560－85 食品包装用聚丙烯树脂卫生标准的分析方法；GB4803－84 食品包装用聚氯乙烯树脂卫生标准；GB5009.58－85 聚乙烯树脂卫生标准的分析方法；GB5009.59－85 聚苯乙烯树脂卫生标准的分析方法；GB5009.60－85 聚乙烯、聚苯乙烯、聚丙烯成型品卫生标准的分析方法；GB5009.61－85 三聚氰胺成型品卫生标准的分析方法；GB5009.67－85 食品包装用聚氯乙烯树脂成型品卫生标准的分析方法；GB5663－85 药用聚氯乙烯硬片；GB5737－85 食品塑料周转箱；QB2354－98 药用明胶。生产企业在执行上存在问题较多，国家有关管理部门正在修正中。

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一套比较完整的技术要求，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（Good Manufacturing Practices Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients），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，最后就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。在美国药典或欧洲药典中现已得到体现。IPEC 组织还将它的有关 GMP 生产辅料的指导原则报告世界卫生组织，要求欠发达国家执行。

IPEC 的辅料 GMP 生产指导原则虽然为国际上大多数的国家所接受，但是也有一些国家的辅料的质量研究机构提出更高的要求。如很有历史的公司—英国的质量保证研究所（Institute of Quality Assurance）的药物质量委员会（Pharmaceutical Quality Group，PQG）提出了药用辅料应用的标准 PS 9000：2002。其制定的辅料 GMP 管理的指导原则是，辅料的生产应有不同的质量标准（根据用药途径分三个水平：最高级别（注射用）、中等级别和基本级别，一般认为 IPEC 的辅料 GMP 生产标准相当于中等级别）。这些标准执行起来涉及到技术，投资和人员的素质，问题复杂，不容易为辅料厂所接受，不是能轻易解决的。2006 年 IPEC 和 PQG 联合重新修改了药用辅料和药品包装 GMP 的指导原则。符合 ISO 9001：2000 要求的、全球一致性的药用辅料和药品包装 GMP 管理指导原则有待产生。

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混乱，近年来，世界上一些主要工业发达国家（美国，欧盟国家，日本）的药品管理部门和生产部门组成“人用药品注册技术规范国际协调会”（International Conference on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use，简称 ICH），以对药品及药用辅料标准进行协调工作。辅料标准的国际协调与药品标准一样，也是一个很复杂的问题，因为标准不仅要具有科学性、技术性，而且还要具有法律的约束力。各国药典在方法上、工艺上以及政策上的差异使得国际的协调工作极为困难，因为大多数的药用高分子辅料都不是单一的化学实体，而往往是含多种化学结构相似的化合物的混合物。它的来源有天然的也有人工合成的，由很多不同的厂家生产，生产工艺也不尽相同。药用辅料往往在食品工业、化学工业、化妆品工业及农业等领域同时应用。它们的标准不一，其中药用高分子辅料仅占很小的比例。ICH 所以同意在这方面进行协商统一，是因为他认为在国际上标准的统一有利于全球药品的注册、生产和运输。

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晶纤维素，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，低取代羟丙基纤维素；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辅料有聚维酮，羟丙甲纤维素，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，比表面积等粉体学及物理化学性能测定法，在欧美国家的辅料和制剂工业中还具有通用的性质。

最近 Bugay 及 Findlay 编写的《药用辅料》一书，以精美的红外光谱、拉

曼光谱及核磁共振谱表征了一些药用辅料，如微晶纤维素、淀粉、乙基纤维素、羟丙甲纤维素、甲基纤维素、聚乙二醇、预胶化淀粉等高分子辅料的特性。这是一个很有价值的研究手段，在药剂的研究中要验证辅料的真伪，这是不可缺少的一本参考书。通过美国 Nicolet 公司的网站可以查到为个人计算机提供的光谱图书馆（spectral laboratory library）资料。美国药学会和英国药学会编写的《简明药物手册》中，近十年来有关药用高分子辅料的光谱图和系统的有关物理化学性质药物动力学、分析方法，都极有参考价值。

药用高分子辅料应用于人体时的安全评价及行政管理机构的许可是该辅料被应用于实践的前提。英国药学会与美国药学会合编的《药用辅料手册》每一品种都收载有批准国家或地区有关安全性和许可应用的范围，对于保证制备安全有效的制剂是可参考的资料。本书对诸如毒性范围、动物源性辅料、色素的应用现状和限制，以及在安全操作过程中的注意事项等，也提供了有充分依据的资料。在研究和开发工作中遵从有关的工作规范，参考国际上通用的标准和资料，可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] 国家药典委员会．中华人民共和国药典［S］．2005 年版．二部．北京：化学工业出版社，2005.

[2] 郑俊民等译．药用辅料手册［M］．4 版．北京：化学工业出版社，2005

[3] Park H. and Park K. Polymers in Pharmaceutical Products, in Shalaby W. Polymers of biological and biomedical significance［M］. Washington; American Chemical Society, 1994.

[4] United States Pharmacopeial Convention［S］. USP29/NF24, 2006.

[5] The Japan Pharmaceutical Excipients Council. Japanese Pharmaceutical Excipients［M］. Tokyo Yakuji Nippo, LTD, 2004.

[6] Weiner ML, Kotkoskie LA. Excipient toxicity and safety［M］. New York; MarcelDekker, 2000.

[7] Bugay DE and Findlay W. Pharmaceutical Excipients［M］. New York; Marcel Dekker, 1999.

[8] Memill A. A good manufacturing practices guide for bulk pharmaceutical excipient［J］. Pharm. Techno. 1995, 19 (12): 34 - 40.

[9] Florey k. Analytical profiles of drug substance［M］. Vol 1 ~ 20. New York; Academic Press, 1972 - 1991

[10] Nalwa S. H. Handbook of nanostructured materials and nanotechnology［M］. Vol. 5 San Diego Academic Press, 2000.

[11] 周海钧，张瑞稳．当代新药研究与开发指南［M］．北京：中国医药科技出版社，1997.

[12] Uchegbu IF and Schätzlein AG. Polymers in Drug Delivery［M］. Boca Raton; CRC Press, Taylor and Francis Group, 2006.

第二章

高分子的结构、合成和化学反应

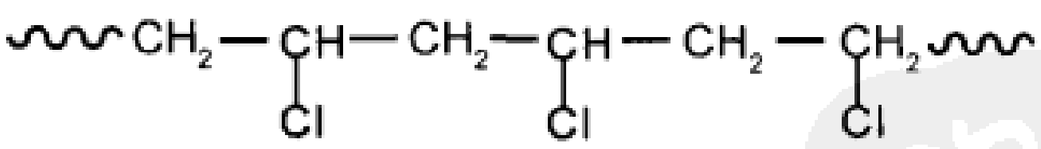
本章介绍了高分子的主要术语、基本概念、聚合反应的类型、特征、适用范围和高分子材料的化学反应以及高分子链结构、聚集态结构和相对分子质量、相对分子质量分布的测定等基本知识。这些内容对药用高分子材料的使用和加工有实用意义。

第一节　基本概念

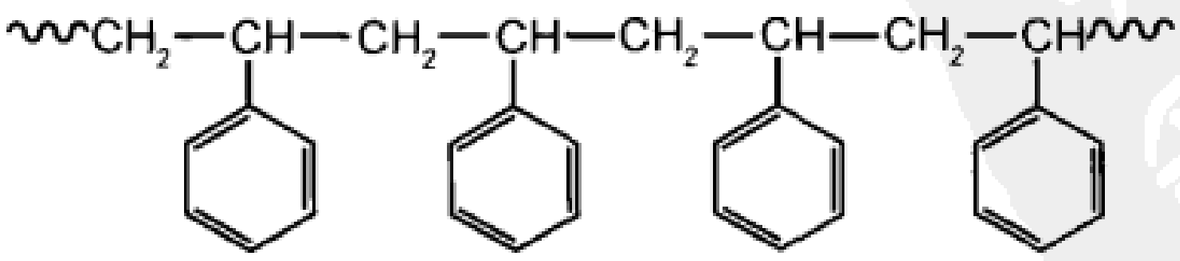
一、高分子链的构成、定义

高分子化合物（macromolecule）简称高分子，是指相对分子质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、甲基丙烯酸树脂和聚二甲基硅氧烷是通过聚合反应制备的合成高分子。

大多数高分子的相对分子质量在 1×10^4 ~1×10^6之间，其分子链是由许多简单的结构单元通过共价键重复连接而成。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：

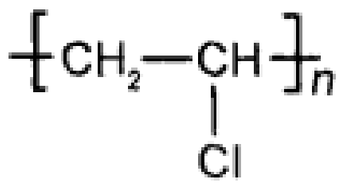


聚氯乙烯

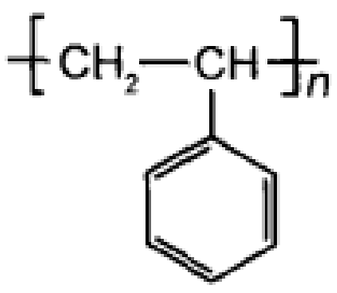


聚苯乙烯

为方便起见，聚氯乙烯和聚苯乙烯的上述结构式可缩写成：



聚氯乙烯



聚苯乙烯

括号内表示重复结构单元，简称为重复单元（repeating unit）。重复单元连接成的线型大分子，类似一条长链，因此重复单元又称为链节（link）。形成结构单元的小分子化合物称为单体（monomer），单体是合成聚合物的原料。

n 代表该重复单元数，又称为聚合度（degree of polymerization，DP），是衡量聚合物大小的一个指标。它是一个平均值。

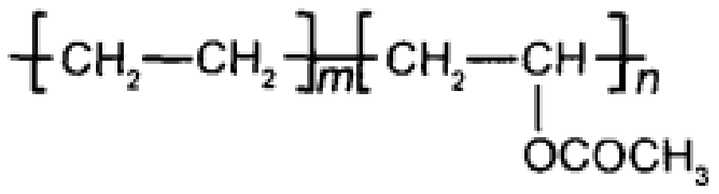
聚合物的相对分子质量 M 是重复单元相对分子质量 M_0 与聚合度 DP 的乘积：

$$M = DP \times M_0 \tag{2-1}$$

式（2-1）也可用来计算平均聚合度，例如常用的聚氯乙烯的相对分子质量为 $5 \times 10^4 \sim 1.5 \times 10^5$，其重复单元的相对分子质量为 62.5，据此可算出其平均聚合度为 800～2400。

由一种单体聚合而成的高分子称为均聚物（homopolymer），如聚氯乙烯和聚苯乙烯。它们的重复单元分别是各自的结构单元。可用重复单元表示高分子的结构式。

由两种或两种以上的单体聚合而成的聚合物称为共聚物（copolymer），如乙烯－醋酸乙烯共聚物。它们也可用重复单元表示高分子的结构式。



乙烯-醋酸乙烯共聚物

但在另一些聚合物中，基本结构单元与重复结构单元不同。如在己二胺和己二酸缩聚制得的聚酰胺：

$$nH_2N(CH_2)_6NH_2 + nHOOC(CH_2)_4COOH \longrightarrow$$
$$\text{-}[HN(CH_2)_6NHCO(CH_2)_4CO]_n\text{-} + (2n-1)H_2O$$

重复结构单元内由—$HN(CH_2)_6NH$—与—$CO(CH_2)_4CO$—两种基本结构单元组成。

高分子化合物习惯上又称聚合物（polymer）。但比较确切地说，聚合物是高聚物（high polymer）和低聚物（oligomer）二者的总称。如果一个大分子的重复单元很多，增减几个单元不影响其物理性质，则称此种聚合物为高聚物；如果组成该大分子的单元数较少，增减几个单元对其物理性质有显著影响或分子中仅有少数几个重复单元，其性质无显著的高分子特性，类同于一般低分子化合物，则称其为低聚物。对于大多数高分子化合物而言，它们实

际上是不同大小相对分子质量的同系混合物，以高聚物为主体，含有少量低聚物，在总体上表现出高分子的物理－力学特征。在本书中，除特别指明外，仍按传统习惯，称高分子为聚合物。

大分子（macromolecule）指的是相对分子质量大的化合物，但不一定有聚合物所具备的重复结构单元，如胰岛素是大分子，但它没有重复单元，因此它不是聚合物。而聚合物则属于大分子。

由于高分子的巨大相对分子质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，无沸点，不能气化，通常只能以黏稠的液态或者固态存在；在固态时，其力学性质是弹性与黏性的综合，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，形成介于固态与液态的中间态，如果在溶剂中溶解，其溶液具有很高的黏度，在适当条件下可以加工成纤维和薄膜材料，表现出高度的各向异性等。高分子的相对分子质量具有多分散性，是一个统计平均值，高分子没有小分子化合物的精确相对分子质量。通常在相对分子质量前加“平均”两字。

大多数高分子具有机械强度，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，使其具有高机械强度、高弹性和可塑性等使用性能，成为优良的材料。

二、高分子的分类与命名

（一）分类

高分子化合物的种类繁多，性质各不相同。可从不同的角度对其进行分类，如从单体来源、合成方法、性能和用途、高分子结构等。

根据所制成材料的性能和用途，常将高分子分成塑料、橡胶、纤维三大合成材料。如加上涂料和黏合剂则可分为 5 大类。

塑料、橡胶、纤维三种材料之间并无严格的界限，如聚氯乙烯、聚丙烯主要用作塑料，也可用作纤维，甚至可以制成橡胶制品，而一些橡胶在较低温度下亦可作为塑料使用。

根据高分子的主链结构，可分为有机高分子、元素有机高分子和无机高分子 3 大类，它们可以反映各类高分子的基本特性，是一种较好的分类方法，又称为科学分类法。

1. 有机高分子

该类大分子的主链结构完全由碳原子或由碳、氧、氮、硫、磷等在有机化合物中常见的原子组成。

主链纯为碳原子构成的高分子称为碳链高分子。如聚乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯等；主链中含有碳原子及氧、氮、硫、磷等原子的高分子称为杂链高分子，如聚酰胺、纤维素等。

2. 元素有机高分子

该类大分子的主链结构中不含碳原子，主要由硅、硼、铝和氧、硫、氮、磷等原子构成。但侧链却由有机基团组成，如甲基、乙基、乙烯基、芳环、杂环等。如聚二甲基硅氧烷和聚二甲基硅醚是由硅、氧原子构成主链的元素有机高分子。

3. 无机高分子

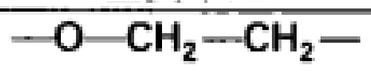
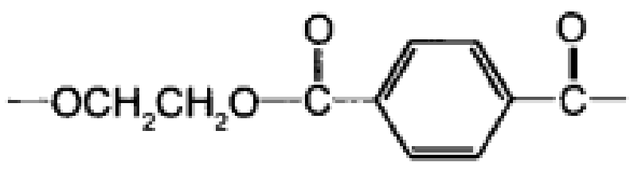
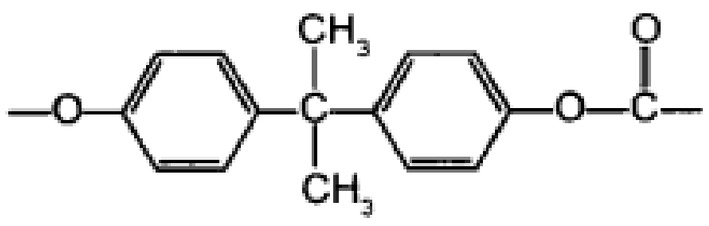
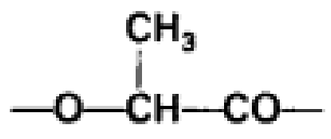
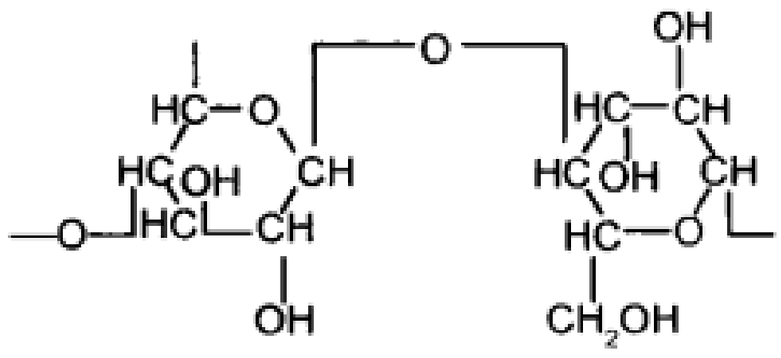
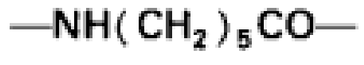
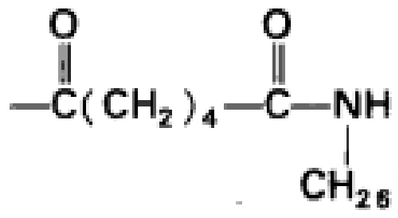
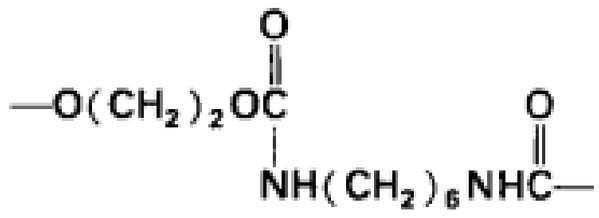
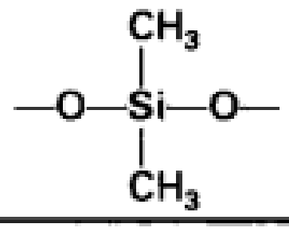
该类大分子在主链和侧链结构中均无碳原子，一般呈规则交联的面型结构或体型结构。如石英、玻璃等为无机高分子。

表 2－1 根据这种分类方法列出了一些常见的高分子材料及其结构。

表 2－1　一些常见高分子材料的结构和名称

链的组成	重复单元	习惯名称，系统命名	英文缩写
（1）C－C 主链	$-CH_2-CH_2-$	聚乙烯，聚亚甲基	PE
	$-CH(CH_3)-CH_2-$	聚丙烯，聚 1－甲基乙烯	PP
	$-C(CH_3)_2-CH_2-$	聚异丁烯，聚 1，1－二甲基乙烯	PIB
	$-CH(C_6H_5)-CH_2-$	聚苯乙烯，聚（1－苯乙烯）	PS
	$-CH(Cl)-CH_2-$	聚氯乙烯，聚（1－氯化乙烯）	PVC
	$-C(Cl)_2-CH_2-$	聚偏氯乙烯	PVDC
	$-CF_2-CF_2-$	聚四氟乙烯	PTFE
	$-CH(COOH)-CH_2-$	聚丙烯酸	PAA
	$-CH(COOH_3)-CH_2-$	聚丙烯酸甲酯	PMA
	$-C(CH_3)(COOH_3)-CH_2-$	聚甲基丙烯酸甲酯，聚[（1－甲氧基羰基）－1－甲基乙烯	PMMA
	$-C(CH_3)(COOC_2H_4OH)-CH_2-$	聚甲基丙烯酸羟乙基酯	p-HEMA
	$-CH(OCOCH_3)-CH_2-$	聚乙酸乙烯酯	PVAc
	$-CH(OH)-CH_2-$	聚乙烯醇，聚（1－羟基乙烯）	PVA
（2）C－N 主链	$-O-CH_2-$	聚甲醛，聚（氧亚甲基）	POM
	$-O-CH_2-CH_2-$	聚氧乙烯（聚环氧乙烷）	PEO

续表

链的组成	重复单元	习惯名称，系统命名	英文缩写
		聚乙二醇	PEG
		聚对苯二甲酸乙二酯	PET
		聚碳酸酯	PC
		聚乳酸	PLA
		纤维素	
（3）C－N链		聚己内酰胺，聚亚胺基六亚甲基亚胺基己二酸	Nylon－6
		聚己二酰己二胺	Nylon－66
		聚氨酯	PU/PUR
（4）O－Si链		聚二甲基硅氧烷	SI

（二）命名

长期以来高分子化合物没有统一的命名法，按照习惯根据所用单体或聚合物的结构来命名，另外还有商品名或俗名。直至1972年，国际纯化学和应用化学联合会（IUPAC）提出了以化学结构为基础的系统命名法。

1. 习惯命名

天然高分子大都有其专门的名称，例如纤维素、淀粉、木质素及蛋白质等。某些天然高分子的名称则与其来源有关，例如壳聚糖（甲壳素）、阿拉伯胶及海藻酸等。但这些名称一般不能反映高分子的结构。

一些高分子化合物系由天然高分子衍生或改性而来，它们的名称则是在天然高分子名称前冠以衍生的基团名，例如羧甲基纤维素、羧甲基淀粉等。

最常用的简单命名按照单体名称为基础进行命名。由一种单体聚合得到

的高分子，可以在单体名称前冠以“聚”字，如聚乙烯、聚丙烯、聚乳酸、聚甲基丙烯酸甲酯等，它们分别是乙烯、丙烯、乳酸、甲基丙烯酸甲酯的高分子化合物。这种方法在一定程度上反映高分子的化学结构特征，比较简便。

也有以高分子结构特征来命名，如聚酰胺、聚酯、聚醚、聚砜、聚氨酯、聚碳酸酯等。这些命名代表的是一类聚合物。根据具体品种有详细的名称。如聚己二酰己二胺，是己二胺和己二酸的缩聚产物，商业上称为尼龙－66，尼龙代表属于聚酰胺的一大类高分子。前一个数字代表二元胺的碳原子数，第二个或以后数字则代表二元酸的碳原子数。如聚癸二酰己二胺可写作尼龙－610。尼龙后只附一个数字则代表氨基酸或内酰胺的高分子化合物。如尼龙－6 是己内酰胺或 ω－氨基己酸的聚合物。

2. 商品名

许多高分子材料都有它们各自的商品名。在药用高分子材料中，有一些材料也有它们的商品名，如氧化乙烯－氧化丙烯共聚物的商品名为普流罗尼（Pluronic），聚二甲基硅氧烷亦称硅油等。

我国习惯以“纶”字作为合成纤维商品名称的后缀字，如尼龙称为锦纶；涤纶即是聚对苯二甲酸乙二醇酯纤维等。另外，一些外观类似于天然树脂的缩聚物商品名称的后缀字为“树脂”，前面取其原料简名，如丙烯酸树脂是甲基丙烯酸－丙烯酸酯的共聚物；许多经共聚合生产的合成橡胶，商品名直接称为橡胶，在“橡胶”前面加上共聚单体简名或有代表性的字。

3. 系统命名

习惯命名和商品名称应用普遍，但不够科学化。例如聚乙烯醇，容易使人误解其单体是乙烯醇，而事实上乙烯醇单体并不存在，聚乙烯醇是聚醋酸乙烯酯的醇解产物。又如聚 ε－己内酰胺和聚 ε－氨基己酸虽由两种不同单体合成，却是同一种聚合物。至于商品名就更容易引起混乱，同一种聚合物，在不同国家，甚至不同生产厂家之间亦称谓不一。所以，IUPAC 提出系统命名法，其规则如下：①确定重复单元结构；②排好重复单元中次级单元（subunit）的次序；③根据化学结构命名重复单元；④在重复单元名称前加一个“聚”字即为高分子名称。

根据 IUPAC 命名原则，如聚氯乙烯应为聚（1－氯代乙烯），书写其重复单元时，应写成—CHCl—CH_2—，即先写有取代基的部分；又如聚丁二烯命名为聚（1－次丁烯基），重复单元应写成—CH ═CH—CH_2—CH_2—，即把与其他元素连接最少的单元排列在前。这些规则也适合其他聚合物重复单元中次级单元次序的排列。一些常见聚合物的系统命名见表 2－1。

IUPAC 命名严谨，但较繁琐，目前尚未广泛使用，但 IUPAC 提倡在学术交流中尽量少用俗名。

高分子化合物名称有时很长，往往用英文缩写符号表示，如聚乳酸缩写为 PLA，聚乙二醇缩写为 PEG，每一字母均应大写。两种聚合物具有相同缩写时，应加以区别。在第一次出现缩写时应注原名。

第二节 高分子链结构

一、高分子的结构特点

高分子的结构按其研究单元不同分为高分子链结构和高分子聚集态结构两大类。链结构是指单个分子的结构和形态，即分子内结构。分子内结构包含两个层次：近程结构和远程结构。

近程结构是指单个大分子链结构单元的化学结构和立体化学结构，反映高分子各种特性的最主要结构层次，直接影响高分子的熔点、密度、溶解性、黏度、黏附性等许多性能。

远程结构是指分子的大小与构象。高分子的构象与其链的柔性有关。

聚集态结构是指高分子材料整体的内部结构，包括晶态结构、非晶态结构、取向结构和织态结构等。

二、高分子链的近程结构

近程结构是指分子链中较小范围的结构状态，包括高分子结构单元的化学组成和键接方式、空间排列以及支化和交联等。近程结构是高分子最基础的微观结构，而且与结构单元有着直接的联系，所以又称为一次结构或化学结构。

（一）高分子链结构单元的键接顺序

键接顺序是指高分子链各结构单元相互连接的方式。在两种单体之间进行缩聚时，结构单元的键接方式一般都不会有多种形式。例如，聚酰胺结构单元的键接顺序只能是胺基与羧基的结合。但在加聚过程中，即使只有一种单体存在，键接顺序也有所不同。在两种或两种以上单体发生聚合，得到的共聚物可能具有多种键接方式。不同键接方式的聚合物具有不同的性能。

1. 均聚物结构单元的键接顺序

在合成高分子时，由一种单体发生聚合反应生成的聚合物称为均聚物。在加聚反应中，如果参加反应的是结构完全对称的单体如乙烯、四氟乙烯等，则只有一种键接方式。如果参加反应的是具有不对称取代结构的单体如氯乙烯，则形成高分子链时就可能有三种不同的键接顺序：头－头键接、尾－尾键接和头－尾键接：

头－头键接 ～～H_2C—CH(Cl)—CH(Cl)—CH_2～～

头－尾键接 ～～H_2C—CH(Cl)—CH_2—CH(Cl)～～

尾－尾键接 ~~~HC(Cl)—CH_2—CH_2—CH(Cl)~~~

把带取代基的碳原子叫做头，不带取代基的碳原子称作尾。

在烯类单体（CH_2═CHR）参加的加成聚合中，聚合物分子大多数是头－尾键接，但也存在少量头－头键接或尾－尾键接的聚合物分子。像聚氟乙烯等个别聚合物，分子链中头－头键接有较高的比例；而非烯类单体，如环氧丙烷，在一定的催化剂作用下，也生成较多头－头键接的大分子。

双烯类单体在加成聚合中结构单元的键接顺序更为复杂。例如，丁二烯 $\overset{1}{C}H_2$═$\overset{2}{C}H$—$\overset{3}{C}H$═$\overset{4}{C}H_2$ 在聚合过程中有：

$-CH_2-CH(CH=CH_2)-CH_2-CH(CH=CH_2)-$

1.2-加聚

$-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_2-$

1.4-顺式加聚



1.4-反式加聚

当双烯类单体中第二或第三碳原子上有取代基时，如异戊二烯 CH_2═C(CH$_3$)—CH═CH_2 可能有 1,4、1,2 及 3,4 加成 3 种键接顺序。

结构单元的键接顺序对高分子材料的性能有比较显著的影响。例如，双烯 1,2 加成生成支链高分子；1,4 加成生成线型高分子，两种材料的弹性不同。又如只有头－尾键接的聚乙烯醇才能与甲醛缩合生成聚乙烯醇缩甲醛，而头－头键接的羟基不能缩醛化。

2. 共聚物的序列结构

由两种或两种以上单体发生聚合反应得到的高分子称为共聚物。共聚物不是各种均聚物的混合物，而是两种或两种以上单体以共价键相连的新型聚合物。含 M_1、M_2两种单体的共聚物分子链的结构单元有以下 4 种典型的排列方式：

无规共聚物（random copolymer）：共聚物中两单元 M_1、M_2无规排列。

—M_1—M_2—M_2—M_1—M_2—M_1—M_1—M_1—M_2—M_1—M_1—M_2—M_1—

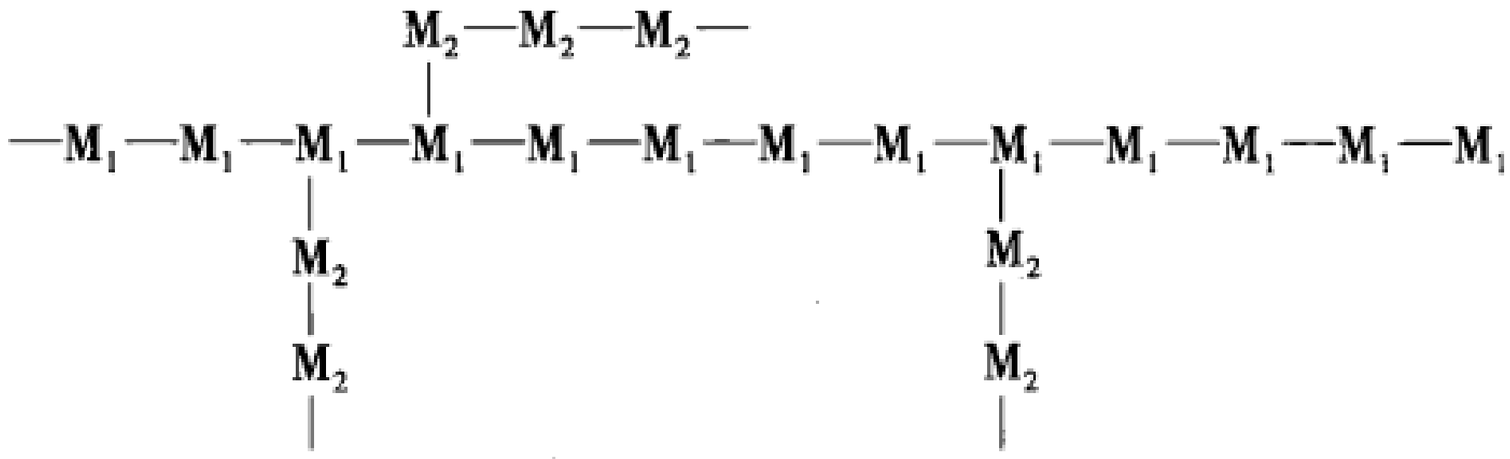
交替共聚物（alternating copolymer）：共聚物中两单元 M_1、M_2严格相间。

—M_1—M_2—M_1—M_2—M_1—M_2—M_1—M_2—M_1—M_2—M_1—M_2—M_1—

嵌段共聚物（block copolymer）：由较长的 M_1链段和另一较长的 M_2链段构成大分子。每链段由几百或几千结构单元组成。

$$—M_1—M_1—M_1—M_1—M_2—M_2—M_2—M_2—M_2—M_1—M_1—M_1—M_1—$$

接枝共聚物（graft copolymer）：主链由单元 M_1 组成，而支链由另一单元 M_2 组成。



实际上，共聚物的结构不可能像上面所写的那样明确。我们已经指出，共聚物的重复单元是很难确定的。在一个分子链中可能同时存在几种键接方式，以何种方式为主则与单体的配比、聚合过程及聚合条件等多种因素有关。

共聚物的命名原则系将两单体名称以短划相连，前面冠以“聚”字，例如：丁二烯和苯乙烯的共聚物，命名为聚丁二烯－苯乙烯，或丁二烯－苯乙烯共聚物。文献报道中常用－co－、－alt－、－b－和－g－分别来表示无规、交替、嵌段和接枝共聚物。

共聚物分子链的键接顺序对材料性能的影响极其显著。在无规共聚物的分子链中，两种单体单元无规则排列，既改变了结构单元的相互作用，也改变了分子间的相互作用，因此无论在溶液性质、结晶性质和力学性质（有时甚至在化学性质）方面都与均聚物有很大差异。例如，75% 丁二烯和 25% 苯乙烯的无规共聚物即丁苯橡胶，如果用特殊方法合成二者的嵌段共聚物，即每一个高分子两链端是聚苯乙烯，中间部分是聚顺丁二烯，得到所谓的“热塑性弹性体”，高温时可以熔融成型，低温时仍具高弹性；若用 20% 丁二烯和 80% 苯乙烯接枝共聚，可以得到韧性很好的“耐冲击聚苯乙烯”塑料。由此可见，改变共聚物的组成和结构，可以提高材料的性能，合成具有特殊性能的新材料。

（二）支链、交联和端基

高分子的化学结构除键接顺序和序列结构外，还包括支链、交联、互穿和端基等结构。

1. 支链

在高分子的链节结构中，如果每个重复单元仅与另外两个单元相连接，形成的分子犹如一根线型长链，这类高分子称为线型高分子（linear polymer）。当分子内重复单元并不都是线型排列时，在分子链上带有一些长短不一的支链，这类高分子称为支化高分子。支链的存在使支化高分子在性能上与线型高分子有很大差异。高压聚乙烯是具有较多支链的高分子，低压聚乙烯是支链很少的线型高分子。高压聚乙烯的结晶性和密度都较低，韧性、抗拉强度和耐溶剂性等都不如低压聚乙烯。

2. 交联

线型高分子或支化高分子上若干点彼此通过支链或化学键相键接可形成一个三维网状结构的大分子，称为体型高分子，或交联高分子、网状高分子（cross - linked polymer）。这种由线型或支链高分子转变成网状高分子的过程称作交联（cross - linking）。

交联聚维酮、交联聚丙烯酸及交联羧甲基纤维素，具有不溶解和不熔融的特点。这与线型高分子和支化高分子有很大差别，也就是说，一旦发生交联，材料的形状就不易改变。

体型聚合物虽然不能溶解，但按其交联程度不同在一些溶剂中能发生不同程度的溶胀，即溶剂分子进入网状结构内导致体积胀大。此外，高度交联的材料刚硬、不易变形、难以软化；低度交联的材料溶胀度较大、柔韧性好、加热易软化。

3. 互穿

互穿（interpenetration）是一种不同于支化、交联、共聚的反应形成的互穿聚合物网络（interpenetration network，简称 IPN）。最普通的制法是在一种交联聚合物网络中溶胀进第二种单体，其中混有交联剂和引发剂，使之聚合和交联。也有的制法是把两个线型聚合物的胶乳混合后进行胶凝和交联，这样得到互穿弹性网络（IEN）。

4. 端基

端基（end group）是指高分子链终端的化学基团，虽然端基在高分子链中所占比例很少，但端基可以直接影响高分子链性能，尤其是热稳定性。链断裂可以从端基开始，所以有些高分子需要封端，以提高其耐热性能。例如聚甲醛的端基（—OH）被酯化后可以得到热稳定的聚甲醛。在聚合反应中加入可与端基反应的单官能团化合物，可以起到封端及控制相对分子质量双重作用。

（三）高分子链的构型

链的构型是指分子中由化学键所固定的原子在空间的几何排列，这种排列是稳定的，除非化学键断裂，构型才会改变。化学组成相同的高分子可因链的构型不同而形成旋光异构体和几何异构体。

1. 旋光异构

与低相对分子质量有机化合物相类似，当分子中存在一个不对称碳原子时，就产生了互为镜像的旋光异构体。在取代的烯类单体形成的聚合物中，如果单体双键的一个碳原子带有两个不同取代基时，则聚合物就存在旋光异构现象（如图 2 - 1）。

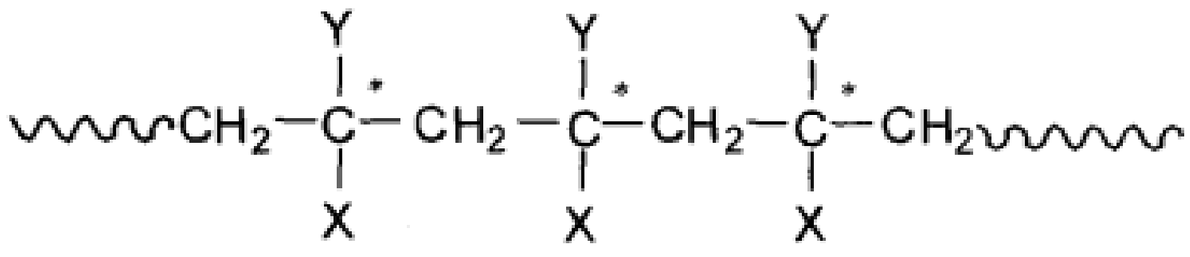


图 2－1　聚合物旋光异构现象

若每一个链节中有一个不对称碳原子，每个链节就有两个旋光异构单元存在，它们组成的高分子链就有 3 种键接方式：以聚丙烯为例（见图 2－2），全部由一种旋光异构单元键接而成的高分子称为全同立构（isotactic），甲基 R 全部位于平面的一侧；由两种旋光异构单元交替键接成的高分子称间同立构（syndiotactic），其 R 交替处于平面两侧；两种旋光异构单元完全无规则键接成的高分子则称无规立构（atactic），R 无规地处于平面两侧。

虽然一些聚合物的链中含有许多不对称碳原子，具有多种空间构型，但由于分子链中的内消旋或外消旋作用，这类聚合物多数并没有旋光性。

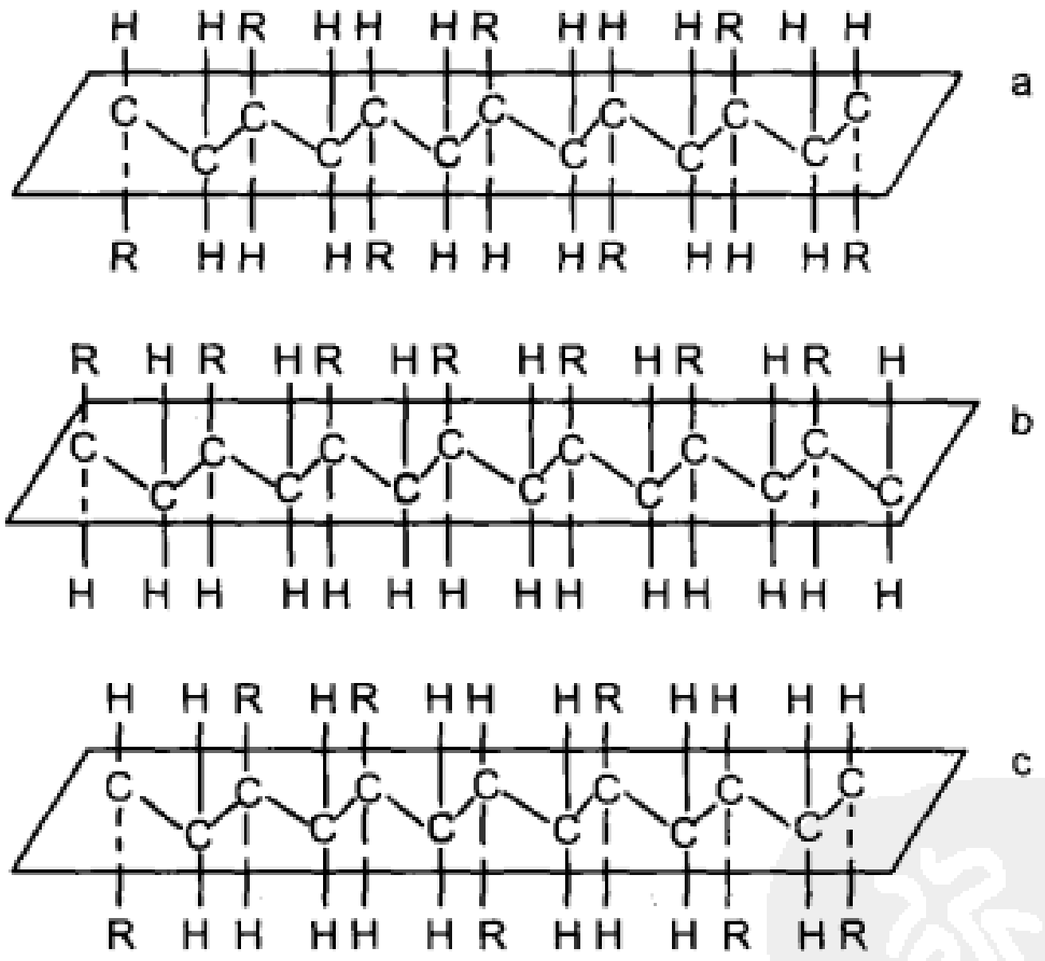


图 2－2　乙烯类高分子链的构型

a－间同立构；　b－全同立构；　c－无规立构

2. 几何异构

几何异构是由于双键不能内旋转而引起的异构现象。例如前述双烯类单体丁二烯聚合有 1,4－顺式加成和 1,4－反式加成两种几何异构体。如果在双烯类单体结构上还包含有不对称碳原子，例如 1,4 取代的丁二烯衍生物，在聚合得到的每一链节上既具双键又具两个不对称碳原子，则聚合物同时有几何异构和旋光异构现象。

综上所述，分子链中结构单元的空间排列是规整的，称为有规立构高分

子（包括旋光异构和几何异构），其规整程度称为立构规整度或等规度。分子的立体构型不同，材料的性能有较大的差别。有规立构高分子大部分能结晶，而无规立构高分子一般不能。例如：全同立构的聚苯乙烯结构比较规整，可以结晶，熔点为 240℃。而无规立构的聚苯乙烯却不能结晶，软化温度为 80℃。通常由自由基聚合得到的聚合物大都为无规立构，只有用特殊催化剂定向聚合才能制得有规立构聚合物。分子排列规整和易于结晶的聚合物的硬度、密度和软化温度有所提高，但在溶剂中的溶解度降低。

三、高分子链的远程结构

远程结构是指整个分子链范围内的结构状态，又称二次结构。形成二次结构的单元是由若干重复单元组成的链段。远程结构通常包括高分子链的长短（即相对分子质量大小及其分布）和分子链的构象。由于前者对高分子材料物理性能及力学性能的特殊意义，将在本章第六节中专门讨论。这里着重介绍高分子链的构象。

（一）高分子链的构象

高分子主链中的单键可以绕键轴旋转，这种现象称为单键内旋转。由于内旋而产生的分子在空间的不同形态称为构象。通过分子热运动，各种构象之间转换速度极快。在没有外力作用且温度一定时，各种内旋异构体的相对含量达到平衡，而呈现出伸展链无规线团、折叠链、螺旋链等构象。构象不同于构型，构象改变不引起化学键断裂，它是由热运动引起的单键内旋转造成的。

（二）高分子链的柔性

高分子链每一个单键的内旋转都与其前一个单键的位置相关，如图 2－3 所示，可把高分子视为许多链段自由联结而成，各自具有相对运动的独立性。结果高分子链在没有外力作用下总是自发地采取卷曲状态。这种由于内旋转而使高分子链表现不同程度卷曲的特性称为柔性。

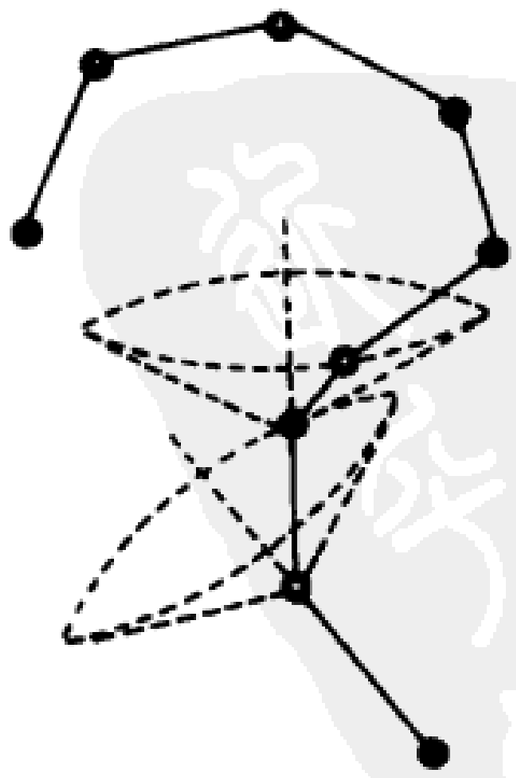


图 2－3　键角固定的高分子链的内旋转

如果高分子链能完全自由旋转，分子的构象数就最大，是完全柔性链；相反，高分子链处伸直状态，构象只有 1 种，这时链极端刚性。实际上高分子链处于这两种极端情况之间。

高分子链的柔性与其分子结构密切相关，如主链结构、取代基、交联等；分子间作用力、温度等也是影响

柔性的重要因素。大分子链的柔性对材料的许多物理－力学性能如耐热性、高弹性、强度等具有很大意义。

1. 主链结构

主链中含有 C—O、C—N 和 Si—O 键，其内旋转均比 C—C 键容易，故聚醚、聚氨酯分子链均为柔性链。Si—O—Si 的键角和键长均大于 C—C 键，所以聚二甲基硅氧烷（硅橡胶）分子链柔性很大，在低温下还具有良好的弹性。

主链中含有双键的高分子，虽然双键本身不发生旋转，但却使相邻单键的内旋转变得容易，导致聚丁二烯、聚异戊二烯在室温下有良好的弹性。

主链中的共轭双键、苯环、杂环使柔性减少。例如，聚乙炔、聚苯分子链均为刚性链，能够耐受较高温度。

2. 侧链

侧链极性越强，数量越多，相互作用就越大，链的柔性也越差。如聚乙烯、氯代聚乙烯和聚氯乙烯，柔性依次减弱。非极性侧基，体积越大，空间位阻就越大，链的刚性增大。如聚苯乙烯的柔性比聚丙烯、聚乙烯差。如果侧基对称，使链间距离增大，相互作用力减少，柔性增大。如聚异丁烯柔性优于聚丙烯。

3. 交联

交联程度较低时，两交联点之间距离远大于链段长，分子仍保持一定柔性，交联程度较高时则失去柔性。一些在分子内或分子间能够形成强氢键的高分子也趋向于转变成刚性链。例如纤维素分子链就是因为氢键作用成为刚性链。

4. 温度

温度越高，分子热运动能量越大，分子链内旋转越自由，构象数越多，链的柔性越大。例如在室温下柔性较橡胶差的塑料分子链，在加热至一定温度时也可呈现类似橡胶的弹性。而聚丁二烯、聚异戊二烯、硅橡胶等柔性分子链冷至某一温度时，其柔性消失，变得脆硬。但是高度交联的聚合物和氢键等相互作用很强的聚合物，在高温下柔性也很差。

第三节　高分子聚集态结构

聚合物的链结构是决定聚合物基本性质的主要因素，而聚集态结构是决定材料性能的主要因素。

聚集态结构是指高分子链间的几何排列，又称三次结构，也称为超分子结构。聚集态结构包括晶态结构（crystalline state）、非晶态结构（amorphous state）、取向结构（nematic state）和织态结构（textures）等。

聚集态结构是在聚合物加工成型过程中形成的。即使具有相同链结构的同一聚合物，由于加工成型工艺或条件不同，就可能产生不同的聚集态结构，

如结晶程度、晶粒大小和形态的差异等。这些结构直接影响材料的力学性能、机械强度、开裂性能和透明性。

一、聚合物的结晶态

（一）结晶聚合物的主要特征

许多聚合物在一定条件下能够结晶。如聚乙烯、等规聚丙烯、聚酰胺、聚乳酸、聚对苯二甲酸乙二酯等。结晶后聚合物的宏观物理性质也发生一系列改变，如比容减小、密度增加、透明度降低、耐热性和刚硬性提高等。

与低分子结晶物质相比，结晶聚合物有其特征。聚合物结晶结构的基本单元是链段，仅有少数聚合物是以整个分子链排入晶格。链段的运动及整齐堆砌必然受到整个分子长链的牵制，因此，聚合物只能部分结晶，或者说聚合物结晶往往是不完全的。在多数结晶聚合物中，结晶部分和非晶部分共存，并且结晶的比例受结晶条件影响，在一定范围内变化。随着晶相和非晶相之间平衡的改变，聚合物的熔点也相应改变。结晶聚合物的熔点不是单一温度值，而是从预熔到全熔的一个温度范围，即熔程。常说的聚合物的熔点是指完全熔化时的温度。熔程与熔点的大小除与聚合物近程结构有关外，受热温度有很大的影响。结晶温度越低，熔点越低，熔程越宽；相反，结晶温度越高，熔点也越高，熔程也较窄。

聚合物中晶相的比例可用结晶度（X_c）表示：

$$X_c = 1 - X_a = \frac{\text{晶相的含量}}{\text{晶相的含量} + \text{非晶相的含量}} \times 100\% = \frac{\text{晶相的含量}}{\text{试样总质量}} \times 100\% \qquad (2-2)$$

式（2-2）中：X 的下标 c、a 分别表示晶相和非晶相。结晶度的实际测试方法很多（表 2-2），但测得的结果不一定相同，有时甚至有较大出入。因为方法本身的局限性不能真正反映试样中晶相含量，所以结晶度仅在用作工艺指标以及反映材料的性能方面有一定价值而没有明确的物理意义。

（二）聚合物的结晶过程

凡能结晶的聚合物从熔体冷却到熔点（T_m）与玻璃化转变温度（T_g）之间的某一温度，都能产生结晶。与低分子化合物相似，聚合物的结晶也分为成核阶段和生长阶段。

成核阶段，高分子链规则排列生成热力学稳定的晶核。成核方式有均相成核和异相成核两种，均相成核是指处于无定形状态的高分子链由于过冷或过饱和形成晶核的过程；异相成核是指高分子链吸附在外来固体物质表面或吸附在熔体未破坏晶种表面形成晶核的过程。

生长阶段，高分子链进一步在晶核表面凝集使晶核长大。

表 2-2 根据不同性质测试结晶度的方法

性质	计算式
比容 $\nu = 1/\rho$（密度）	$X_c = \frac{\nu_a - \nu}{\nu_a - \nu_c}$
比热 Cp（等压比热）	$X_c = \frac{C_{p,a} - C_p}{C_{p,a} - C_{p,c}}$
比焓 h	$X_c = \frac{h_a - h}{h_a - h_c}$
红外消光系数（ε）	$X_c = \frac{\varepsilon_\lambda}{\varepsilon_{\lambda,c}} = 1 - \frac{\varepsilon_\lambda}{\varepsilon_{\lambda,a}}$
X-射线衍射强度 I（I 为选定峰的面积）	$X_c = \frac{I_c}{I_c + I_a} \approx 1 - \frac{I_a}{(I_a)\ 熔体}$
核磁共振 A（A 为吸收带的面积，A_B 为宽吸收带面积，A_N 为窄吸收带面积）	$X_c = \frac{A_B}{A_B + A_N} \approx 1 - \frac{Ia}{(Ia)\ 熔体}$

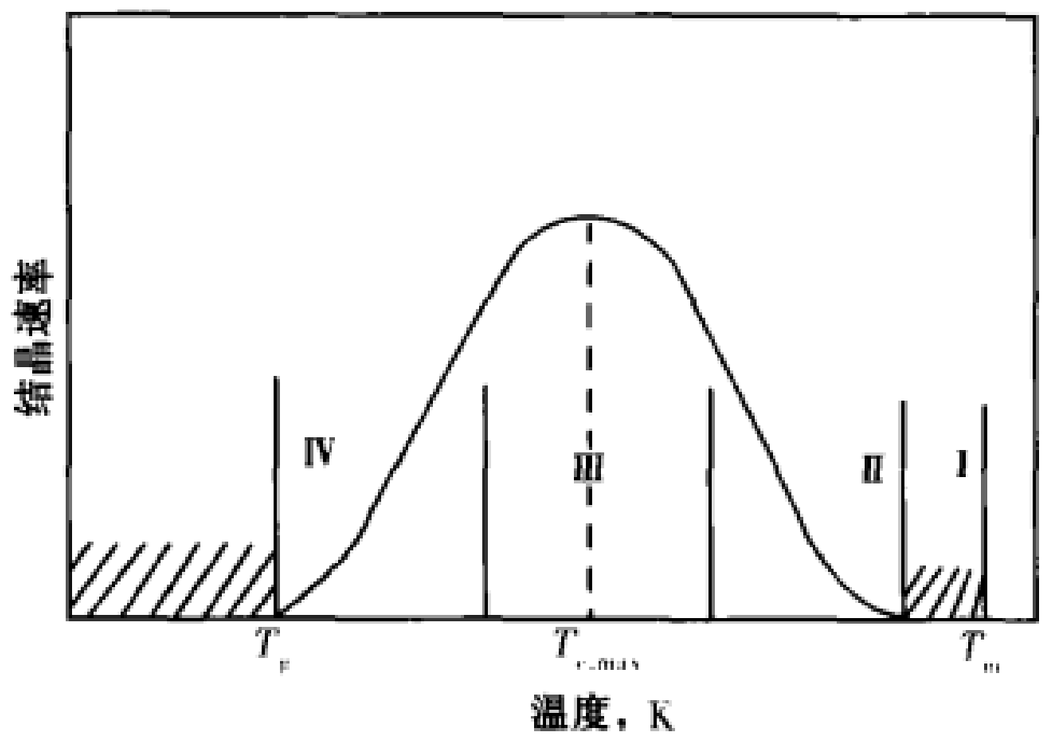


图 2-4 结晶速率随温度变化关系的分区示意图

成核过程和生长过程均与结晶温度有关。最合适的结晶温度范围为 T_g ~ T_m。如图 2-4 所示，聚合物熔体由高温冷却下来的一段过冷温度区间内（Ⅰ区，约 T_m 以下 10 ~ 30K），无晶核形成，即使加入外来晶核也由于分子较强的热运动而不产生结晶。在Ⅰ区以下 30 ~ 60K（Ⅱ区），主要是异相成核，均相成核速率很慢，温度相差几开尔文，结晶速率有很大变化。随温度下降至Ⅲ区，均相成核速率迅速增大，分子链段热运动减弱，结晶速率很大。在温度达 $T_{c,max}$（约 $0.85T_m$）时结晶速率出现最大值。该区是聚合物成型加工时发生结晶的主要温度区。当温度下降至Ⅳ区时，尽管成核速率很大，但体系黏度增加使链段扩散困难，结晶速率越来越小。当温度接近 T_g 时，结晶速率已经非常小了。

聚合物的结晶过程除上述主结晶阶段外，还有次结晶阶段。次结晶是主结晶完成后在一些残留非晶部分和结晶结构不完善部分继续进行的结晶过程。次结晶使晶粒堆砌更紧密，消除晶体内部缺陷，使结晶进一步完整化或者晶体发生重新排列改变结晶结构。

次结晶是一个很慢的过程，有的长达几年甚至几十年。如果次结晶未完成，聚合物制品会随着结晶度的改变造成密度、硬度、强度、渗透性等性能变化，严重的可以引起变形、开裂。在实际生产中，常在最大结晶温度 $T_{c,max}$ 条件下对材料或制品进行热处理，加速次结晶过程，提高产品质量。

（三）影响结晶过程的因素

1. 链对称性

高分子的化学结构越简单、链取代基越小以及链节对称性越高就越易形成结晶。例如聚乙烯、聚四氟乙烯非常容易结晶，而且可以达到很高结晶度（96%）。聚氯乙烯和聚三氟乙烯的结晶能力则明显下降。与聚氯乙烯比较，聚偏二氯乙烯的结晶度又有提高（约 75%）。

2. 链规整性

链规整性越高，结晶越容易。无规立构聚丙烯和聚苯乙烯不能结晶，全同立构和间同立构的上述两种聚合物就容易结晶。缩聚物分子链一般较加聚物规整，结晶性亦较高。与均聚物相比，共聚物的结晶能力较低。但当共聚物中的结晶结构单元相类似时也可以结晶。嵌段共聚物中各嵌段的结晶性一般不因共聚而改变，例如 A－B－A 型嵌段共聚物中，若 A 是聚酯嵌段，B 是聚丁二烯嵌段，则 A、B 分别保持其结晶性和高弹性。

3. 分子间相互作用

分子间相互作用较强的聚合物链的柔性较差，链段不容易在晶核表面聚集形成结晶结构，一旦结晶则结构稳定，例如聚酰胺、聚乙烯醇在结晶时都形成强氢键。

除上述结构因素外，温度、应力、杂质等对结晶均有不同程度的影响。

温度除改变结晶速度外，也对结晶度有很大影响。聚癸二酸癸二醇酯的结晶速率常数在温度相差仅 1℃时竟相差约 1000 倍，聚乙烯 60℃和 110℃结晶的结晶度分别为 55% 和 25%。

应力能使分子链按力的方向有序排列，一些不易结晶的聚合物在应力作用下能加速结晶。涤纶薄膜在 80～100℃进行拉伸，结晶速度可提高 1000 倍。

杂质有两方面的影响：例如固态的苯甲酸镉、水杨酸铋、草酸钛等在聚丙烯结晶过程中可作为成核剂；而一些可溶性添加剂，如有机染料和长链脂肪酸的碱金属盐，在与聚合物共溶时作为稀释剂，延缓结晶过程。

（四）结晶对聚合物性能的影响

大多数结晶聚合物的结晶度在 50% 左右，少数在 80% 以上。聚合物结晶度越大，其熔点、密度增加，抗张强度、硬度增强，溶解性降低。这是高分子链间紧密敛聚，分子间作用力增强的结果。另一方面，由于分子链运动受限制，聚合物的高弹性、断裂伸长、抗冲击强度等均有所下降。聚合物性能的改变直接影响其使用价值，掌握结晶的规律及影响因素有利于材料的加工和应用。

二、聚合物的取向态

1. 聚合物的取向模型

聚合物在外力作用下，分子链沿外力方向平行排列形成的结构，称为聚合物的取向态结构。未取向聚合物是各向同性的，取向后材料呈各向异性。

取向可分为单轴取向和双轴取向。单轴取向是聚合物沿一个方向拉伸，分子链沿拉伸力平行方向排列；双轴取向是聚合物在纵横两个相互垂直方向拉伸，分子链排列平行于材料平面。

非晶态聚合物的取向按取向单元不同分成整链取向和链段取向。

前者是指整个分子链沿受力方向取向，其局部链段不一定取向，又称大尺寸取向。后者则是链段取向，又称小尺寸取向。

晶态聚合物取向是结晶形变过程，经外力拉伸后形成新的结晶结构，如折叠链结晶结构或伸展链结晶结构等。

取向与结晶的大分子链或链段的整齐排列有本质的不同。在结晶态，分子链的原子相互间均有周期性和规则的排布，而取向态的分子仅需成行排列，不需要原子在特定位置上定位。所以在非晶态聚合物及晶态聚合物的非晶区也能观察到取向现象。

聚合物的取向程度可以用取向度表示。材料在取向后呈各向异性，可以采用 X－射线衍射、光双折射、红外二向色性、小角光散射、偏振荧光和声传播等方法测定取向度。

2. 聚合物取向后的性能变化

聚合物拉伸取向后在取向方向上的机械强度增大。单轴取向只提高其拉伸方向强度。双轴取向对两个方向强度均有改善。在实际应用时，纤维材料常作单轴拉伸取向，而薄膜材料常作双轴取向。单轴取向纤维在长轴方向具有很大强度又保持一定弹性；双轴取向薄膜各向有相等强度，耐折叠，提高了透明度，防止了存放中的不均匀收缩。

取向是一种分子链有序化的过程，取向有利于聚合物的结晶。另外，取向也是一种分子热运动过程。如果取向过程处理不当，材料中可能残留较大的应力和潜伏较大的热收缩率，在贮存或使用时材料可能发生收缩、翘曲或开裂。

三、高分子的织态结构

1. 织态结构的形成

在聚合物内掺杂添加剂或其他杂质，或将性质不同的两种聚合物混合起来成为多组分复合材料，这种不同聚合物之间或聚合物与其他成分之间的堆砌排列称为织态结构。

将两种或两种以上的高分子材料加以物理混合使之形成混合物的过程称为共混，得到的混合物称为共混聚合物。共混聚合物、嵌段共聚物和接枝共聚物也称为高分子合金。

共混聚合物各组分的混合情况、形态及其精细结构可通过电子显微镜观察。大多数聚合物相互共混只能得到表观均匀的共混物而很难获得完全均匀的单相共混物。在混合过程中，只有异种分子间的相互作用大于同种分子间的相互作用，二者才可能完全相容。聚合物分子间作用力的大小，可用内聚能或内聚能密度来表征。内聚能是指 1 摩尔分子聚集在一起的能量。内聚能密度则是单位体积的内聚能。聚合物分子间内聚能越接近，完全混合的可能性越大；而聚合物的用量比例越接近，则越不容易共混。结晶聚合物共混需要克服晶格能，很难形成单相共混物。所以，大多数共混聚合物都是非均相体系。这些非均相体系在贮存、使用条件下不发生分相是因为高分子的黏性、相界面分子链段的相互扩散以及共混过程中共聚物或交联键的生成等因素的综合作用。

2. 共混聚合物的性能

共混聚合物的性能取决于各组分的性质、配比和混合状态。如果两组分的内聚能相差很大、混容性很差，不能相互均匀分散，共混后不可能有良好的性能。但是内聚能很接近，相容性很好的聚合物共混后的性能也不会有较大程度改善。选择性能不同但仍有一定混容性的聚合物共混，得到的共混材料具有较优良的性质。例如聚苯乙烯是一种脆性材料，如果在聚苯乙烯聚合时加入 5% ~10% 的橡胶，使之在聚苯乙烯中以颗粒分散，形成具有韧性和耐冲击性能的共混聚合物。

共混聚合物的比例与其性能有很大关系。一般地说，共混聚合物中体积或含量超过 70% 的聚合物构成连续相，30% 以下的构成分散相。如果要求共混材料具有较大的强度和一定韧性，应以塑料为连续相；而要求以弹性为主的共混材料中应以橡胶为连续相。分散相中聚合物的分散程度也对性能改善有影响。

此外，共混聚合物的性能与温度、共混工艺等亦有关系。实施共混的方法通常有干粉共混、溶液共混、乳液共混及熔融共混 4 种。

共混可改变原聚合物的光学、力学、热、电、加工性能、溶解性与结晶度，并使材料更加耐老化，可延长使用寿命。

第四节　聚合反应

聚合反应（polymerization）是指由低分子单体合成高分子化合物的化学反应。按照单体与聚合物在元素组成和结构上的变化，聚合反应分为加聚反应（additive polymerization）和缩聚反应（condensation polymerization）。

加聚反应是指单体经过加成聚合反应，所得产物称为加聚物，加聚物的元素组成与其单体相同，只是电子结构有所改变，加聚物的相对分子质量是单体相对分子质量的整数倍。一些烯类、炔类、醛类等具有不饱和键的单体，

通常进行加成聚合反应而生成加聚物，例如药用辅料聚乙烯吡咯烷酮的合成。

缩聚反应是指单体间通过缩合反应，脱去小分子，聚合成高分子的反应，所得产物称为缩聚物。缩聚物的化学组成与单体不同，其相对分子质量也不是单体的整数倍，但缩聚物分子中仍保留单体的结构特征，如聚酯中的酯键，聚酰胺中的酰胺键等，大多数的杂链聚合物是由缩聚反应合成的，容易被水、醇、酸等试剂水解或醇解。

聚合反应按照聚合机制的不同分为连锁聚合反应（chain reaction polymerization）和逐步聚合反应（step reaction polymerization）。连锁聚合反应是指整个聚合反应是由链引发、链增长和链终止等基元反应组成。其特征是瞬间形成相对分子质量很高的聚合物，相对分子质量随反应时间变化不大，反应需要活性中心。连锁聚合反应根据反应活性中心的不同又可分为自由基聚合、阳离子聚合和阴离子聚合反应，它们的反应活性中心分别为自由基、阳离子、阴离子。烯类单体的加聚反应大多数属于连锁聚合反应。

逐步聚合反应反映大分子形成过程中的逐步性。反应初期单体很快消失，形成二聚体、三聚体、四聚体等低聚物，随后这些低聚物间进行反应，相对分子质量随反应时间逐步增加。在逐步聚合全过程中，体系由单体和相对分子质量递增的一系列中间产物所组成。绝大多数的缩聚反应属逐步聚合反应。

随着高分子化学的发展，又出现了许多新的聚合反应，如开环聚合反应、异构化聚合反应、氢转移聚合反应、成环聚合反应等。

本节将按聚合机制分类介绍常见的聚合反应。

一、自由基聚合反应

自由基聚合反应是单体经外因作用形成单体自由基活性中心，再与单体连锁聚合形成聚合物的化学反应。其特点是反应开始时必须首先产生自由基活性中心。

（一）自由基的产生与活性

引发单体成为自由基而进行反应的方法很多，如烯类单体可以在热、光或高能辐射作用下直接形成自由基。而目前工业上广泛应用的是用少量的引发剂来产生自由基活性中心，引发聚合反应。

1. 引发剂

引发剂（initiator）是在一定条件下能打开碳－碳双键进行连锁聚合反应的化合物。自由基聚合引发剂一般结构上具有弱键，容易分解成自由基。它通常分为热解型引发剂和氧化还原型引发剂两类。

（1）热解型引发剂　热解型引发剂是指由于受热在弱键处均裂而生成初级自由基的化合物。常用的有偶氮化合物如偶氮二异丁腈（2，2′－azo－isobutyronitrile，AIBN）和过氧化合物如过氧化苯甲酰（benzoyl peroxide，BPO）等两类。

偶氮类和过氧化物类引发剂均属油溶性引发剂，常用于本体聚合、悬浮

聚合和溶液聚合。

（2）氧化还原型引发剂　许多氧化还原反应可以产生自由基，用来引发聚合，这类引发剂称为氧化还原型引发剂。优点是活化能较低，可在0～50℃引发聚合反应，提高引发和聚合速率，减少聚合副反应。

乳液聚合常采用氧化还原体系，如丙烯酸类的乳液聚合选用过硫酸铵和亚硫酸钠为引发体系。

2. 引发活性与引发效率

引发剂分解生成初级自由基的反应是链引发基元反应的控速步骤，直接影响到聚合反应的总速率。引发剂的活性可用分解速率常数或半衰期来表示。分解速率常数愈大或半衰期愈短，则引发剂活性愈高。

引发剂分解后，只有一部分用于引发单体聚合，还有一部分由于聚合副反应而损耗。引发单体聚合的自由基数与分解的自由基数的比值为引发剂的引发效率。引发效率与聚合体系和引发剂本身的结构有关。

3. 引发剂的选择

首先要根据聚合反应实施的方法来选择。一般本体聚合、悬浮聚合和有机溶液聚合选择偶氮类和过氧化物类油溶性引发剂，乳液聚合和水溶液聚合则要选择过硫酸盐类的水溶性引发剂。其次要根据聚合温度选择活化能或半衰期适当的引发剂，使聚合时间适宜。

（二）自由基聚合反应机制

1. 链引发反应

链引发是形成单体活性中心的反应。引发剂引发时，包括以下两步反应。

（1）引发剂I分解生成初级自由基R。

$$I \longrightarrow 2R \longrightarrow \text{活化能} \qquad E：105\sim150\text{kJ/mol}$$

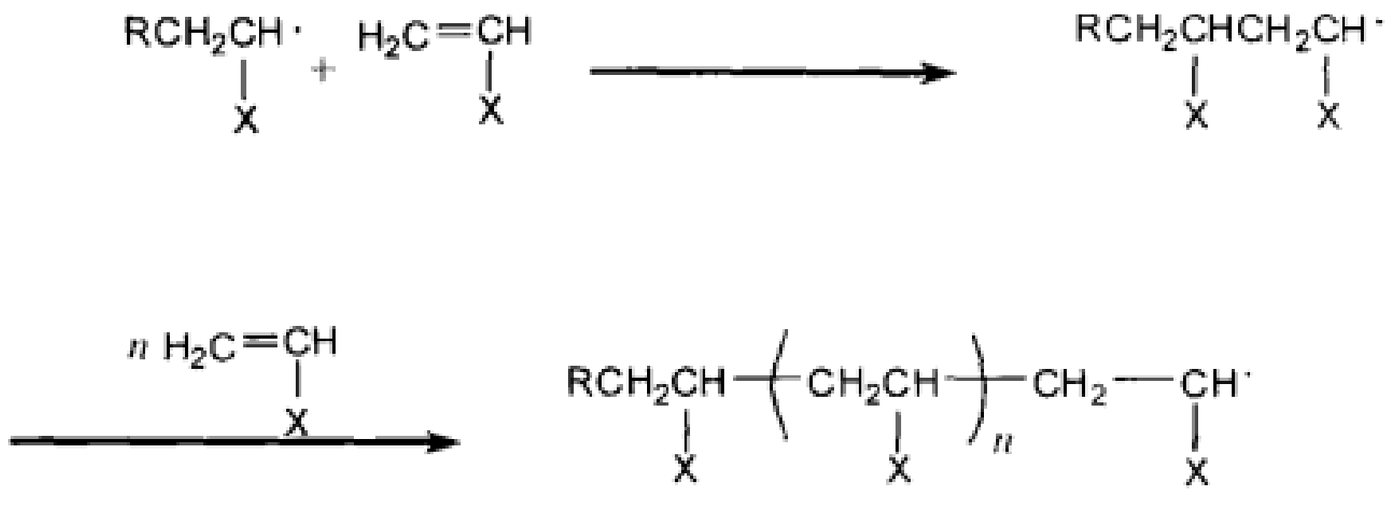
（2）初级自由基与单体加成，形成单体自由基。

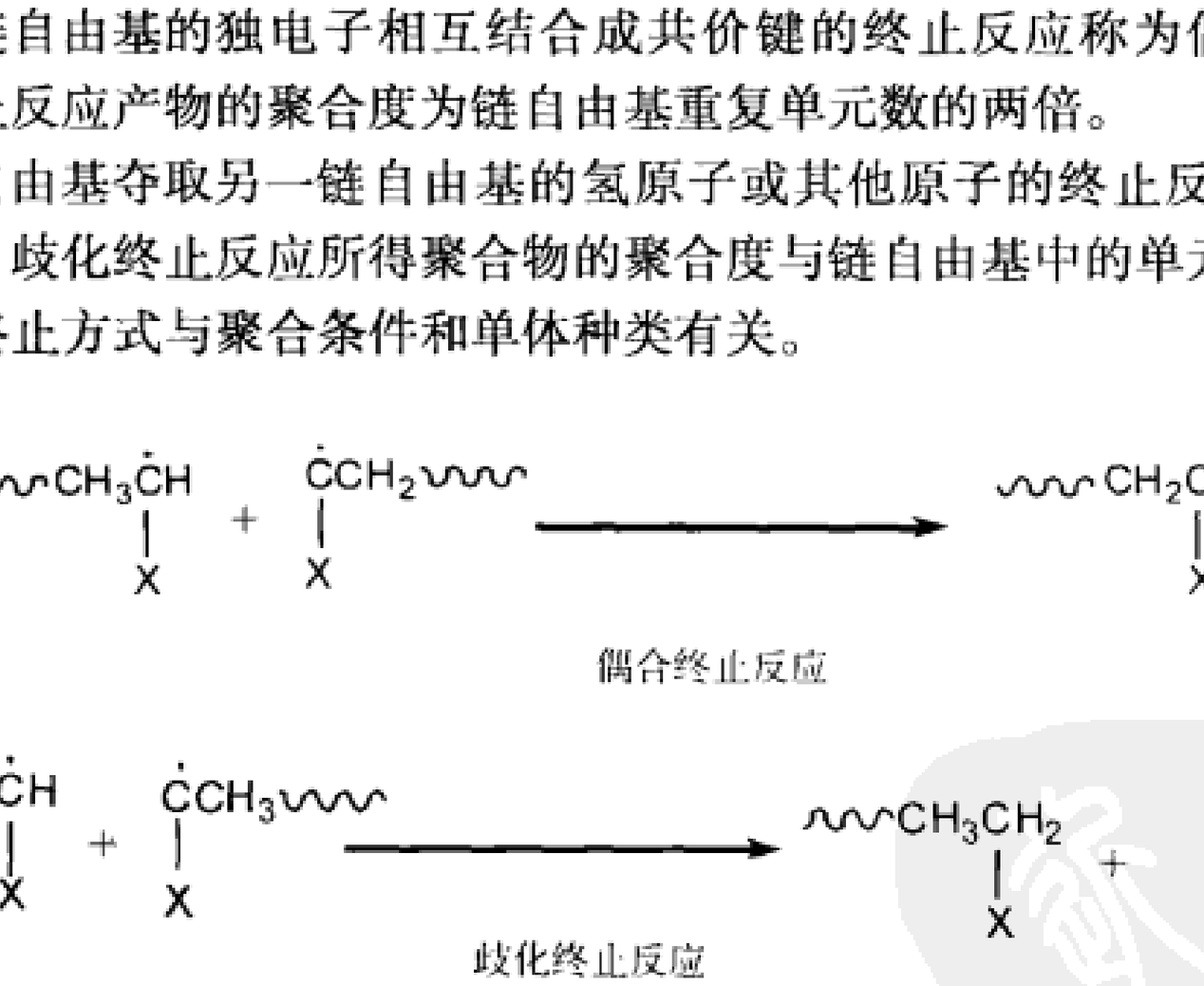
$$R\cdot + H_2C{=}\underset{\displaystyle X}{\underset{|}{CH}} \longrightarrow R{-}CH_2{-}\underset{\displaystyle X}{\underset{|}{CH}}\cdot \qquad E：20\sim34\text{kJ/mol}$$

以上两步反应中，形成初级自由基反应的活化能高于形成单体自由基反应的活化能，引发剂的分解反应是控速步骤，也是整个自由基聚合反应的控制步骤。

2. 链增长反应

单体自由基能打开另一单体的π键形成新的自由基，该自由基活性不变，继续与其他单体结合生成单元更多的链自由基，这个过程称为链增长反应，实际是加成反应。





E：20~34kJ/mol放热反应

链增长反应的活化能较低，因此链增长速率极快，在瞬间即可形成聚合度较大的链自由基，而后终止为大分子。因此，在聚合体系中只存在单体和聚合物两种组分，不存在相对分子质量递增的一系列中间产物，这也是连锁反应的特征。

3. 链终止反应

链自由基失去活性形成聚合物的反应称为链终止反应。链终止反应有偶合终止反应和歧化终止反应两种方式。

两链自由基的独电子相互结合成共价键的终止反应称为偶合终止反应。偶合终止反应产物的聚合度为链自由基重复单元数的两倍。

链自由基夺取另一链自由基的氢原子或其他原子的终止反应称为歧化终止反应。歧化终止反应所得聚合物的聚合度与链自由基中的单元数相同。

链终止方式与聚合条件和单体种类有关。

偶合终止反应

歧化终止反应

链终止活化能很低，为8.4~21kJ/mol，因此链终止速率常数极高。在聚合反应中链增长反应与链终止反应是一对竞争反应。在这两个反应中，虽然终止速率远大于增长速率，但从整个聚合体系来看，因为反应速率与反应物浓度成正比，所以在聚合之初、中期，由于单体浓度远远大于自由基浓度，而使增长总速率远大于终止总速率；但在反应末期，由于单体浓度很低，自由基碰撞几率增加，而使聚合以终止反应为主。

4. 链转移反应

链转移反应是指链自由基从单体、引发剂、溶剂等低分子或大分子上夺取一个原子而终止并使这些失去原子的分子成为自由基，继续新的链增长反应。

链转移只是活性中心的转移，并未减少活性中心的数目，所以链转移的结果通常不影响聚合速率，但却降低了聚合物的相对分子质量，并可能形成支化、交联产物。

链转移反应是自由基聚合中常见的副反应，但有时也可利用它来调节聚合物的相对分子质量。

5. 阻聚反应

自由基与某些物质反应形成稳定的分子或稳定的自由基，使聚合速率下降为零的反应称为阻聚反应，这些物质称为阻聚剂。阻聚反应不是聚合的基元反应，但很重要。

自由基聚合的阻聚剂有 3 种类型：①稳定自由基，本身不能引发聚合，但能与活性自由基结合而终止，如2,2－二苯基－1－三硝基苯肼基（DPPH）；②带有强吸电子基团的芳香族化合物，如醌类、芳硝基类（如硝基苯，二硝基氯苯，苦味酸等）、酚类、芳胺等；③某些杂质，如空气中的氧，因此聚合反应要在惰性气体中进行。此外，三价铁离子能氧化自由基，使其失去引发能力，因而自由基聚合不能在含铁的容器中进行。有时单体中含有的少量杂质也可成为阻聚剂，所以要选择高纯度的单体进行自由基聚合反应。

（三）自由基聚合反应的特征

自由基聚合反应的特征可概括为慢引发、快增长、速终止。引发速率是控制总聚合速率的关键；聚合体系中只有单体和聚合物组成，在聚合过程中，聚合度变化较小。

药用高分子材料如聚维酮及包装材料聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚丙烯等均采用自由基聚合反应来制备。

（四）自由基聚合产物的相对分子质量

相对分子质量是鉴定聚合物的重要指标。自由基聚合过程中，影响相对分子质量的主要因素有：单体的浓度、引发剂的浓度和反应温度。

在没有链转移反应和除去杂质的条件下，自由基聚合产物的相对分子质量与单体的浓度成正比；与引发剂浓度的平方根成反比；温度升高，相对分子质量下降；因此在较低温度下，可获得较高相对分子质量的聚合物。

二、自由基共聚合

由一种单体参加的聚合反应，称作均聚（homopolymerization），所形成的聚合物称为均聚物（homopolymer）。

由两种或两种以上单体共同参加的聚合反应，称作共聚（copolymerization），所形成的聚合物称为共聚物（copolymer）。根据聚合物的微观结构，共聚物可分为无规、交替、嵌段和接枝共聚物 4 种类型。

共聚物若使用自由基作为聚合的引发剂时，称为自由基共聚合。共聚反应与均聚反应一样具有链引发、增长和终止3个基元反应，但是在反应速率和反应历程均与均聚反应有显著的区别。在均聚反应中，聚合速率、平均相对分子质量及其分布是研究的重要内容，但在共聚反应中共聚物的组成和序列分布则是研究的首要问题。共聚物中单体的序列分布可采用红外、核磁尤其是^{13}C NMR测定。

共聚能从有限的单体出发，根据需要，制备出具有各种不同性能的共聚物。通过共聚，可以改变聚合物许多性能，如结晶度、机械强度、弹性、柔性、玻璃化转变温度、熔点、溶解性、表面性能和降解速度等。如聚乙醇酸（PGA）、聚乳酸（PLA）的降解时间分别为28天和3~6个月，而它们的共聚物聚乙醇酸-乳酸（PGLA）当单体比例为50：50时降解速度达到最快，比均聚物PGA和PLA要快。PGA不溶于有机溶剂，但PGLA（50：50）可溶于一般的有机溶剂如三氯甲烷、甲苯、四氢呋喃、乙酸乙酯等。

性能改变的程度与第二种单体的种类、数量以及排列方式有关。

药用高分子材料中的丙烯酸树脂、乙烯-醋酸乙烯共聚物、泊洛沙姆等均采用共聚反应制得。

三、离子型聚合及开环聚合

（一）离子型聚合

链增长活性中心为离子的聚合反应称为离子型聚合，根据链增长活性中心的种类不同可分成3类：即阴离子型、阳离子型和配位离子型聚合，本书只介绍阴离子型聚合。

阴离子型聚合适用的引发剂和单体

能进行阴离子型聚合的单体在结构中都具有吸电子基团，使双键电子云密度减少，适合阴离子活性中心与双键进行加成反应，如甲基丙烯酸甲酯、丙烯腈等。共轭烯烃、含羰基的化合物以及杂环化合物往往既可以进行阴离子聚合又可进行阳离子聚合。

阴离子聚合引发剂是电子给予体，亲核试剂，属于碱类。作为阴离子型聚合引发剂的碱有3种类型，如表2-3所示。

（1）碱金属、碱土金属及其烷基化物如表2-3中a组。碱性极强，聚合活性最大，由此可引发各种活性单体进行阴离子聚合。

（2）碱金属的烷基氧化物及强碱如表2-3的b组和c组。为强碱，只能引发活性较强的单体聚合。

（3）弱碱类如表2-3中d组。只能引发最活泼的单体。

阴离子型聚合中单体对引发剂具有强烈的选择性。

2. 阴离子型聚合反应的机制

阴离子型聚合反应属于连锁聚合反应，因此也由链引发、链增长和链终止基元反应组成。

表 2－3　阴离子型聚合的引发剂与单体

催化剂		单体	
SrR_2:CaR_2	a → A	α-甲基苯乙烯	$CH_2=C(CH_3)C_6H_5$
Na:NaR		苯乙烯	$CH_2=CHC_6H_5$
Li:LiR		丁二烯	$CH_2=CHCH=CH_2$
RMgX	b → B	丙烯酸甲酯	$CH_2=CHCO_2CH_3$
t-ROLi		甲基丙烯酸甲酯	$CH_2=C(CH_3)CO_2CH_3$
ROK	c → C	丙烯腈	$CH_2=CHCN$
ROLi		甲基丙烯腈	$CH_2=C(CH_3)CH$
强碱		甲基乙烯酮	$CH_2=CHCOCH_3$
吡啶	d → D	硝基乙烯	$CH_2=CHNO_2$
NR_3		亚甲基丙二酸二乙酯	$CH_2=C(CO_2C_2H_5)_2$
弱碱		α-氰基丙烯酸乙酯	$CH_2=C(CN)CO_2C_2H_5$
ROR		α-氰基-2，4-己二烯酸乙酯	$CH_3CH=CHCH=C(CN)CO_2C_2H_5$
H_2O		1，1-二氰基乙烯	$CH_2=C(CN)_2$

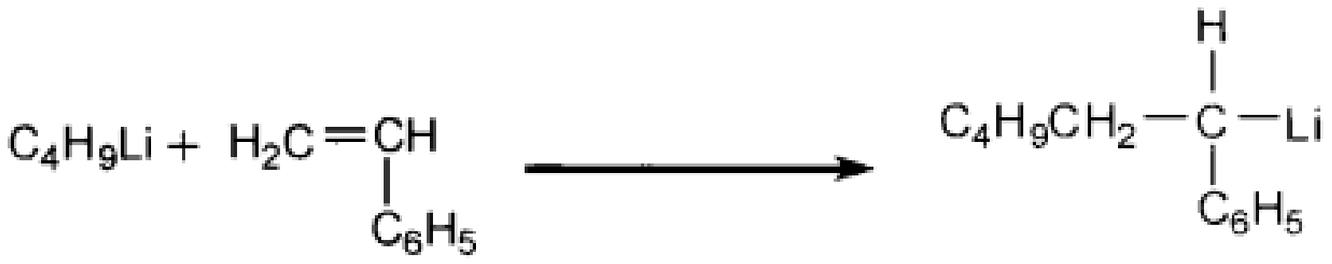
（1）链引发反应

①碱金属引发单体的结果通常可生成两个活性中心，如金属钠引发苯乙烯。

$$2Na + H_2C=CH(C_6H_5) \longrightarrow {}^{+}Na^{-}CHCH_2-CH_2C^{-}Na^{+}(C_6H_5)(C_6H_5)$$

这种活性中心可沿两个方向同时进行链增长，可先引发一种单体聚合，达到一定聚合度后，再加入另一种单体，生成三嵌段共聚物。

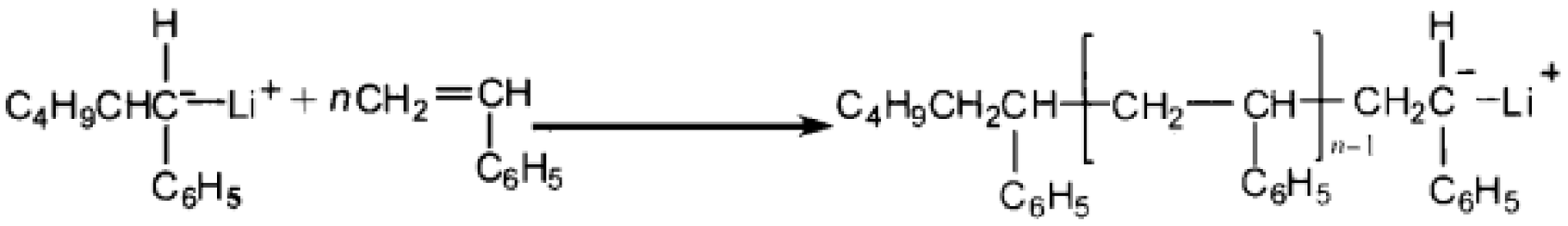
②金属烷基化合物引发反应工业上广泛应用的是烷基锂，如丁基锂可引发苯乙烯。



③活性高分子链引发高分子阴离子有强的解离和亲核能力，也能引发单体聚合。

阴离子型聚合的引发反应不需加热，在常温甚至低温下即能分解而引发单体，并且引发速率很高，在极短的时间内引发剂几乎全部与单体结合，生成单体活性链，开始链增长反应。此时反离子总是在链末端活性中心附近，形成离子对。

（2）链增长反应　链引发产生的阴离子活性中心继续同单体进一步加成，形成活性增长链，如苯乙烯聚合的增长反应。



链增长反应活化能很低，反应速率很高。与自由基增长反应不同，阴离子型聚合活性链端是一对反离子，反离子存在的形式不同将影响聚合速率、聚合物相对分子质量及立构规整度。

（3）链终止反应　阴离子型聚合反应的一个重要特征是在无杂质存在条件下不发生链终止反应或链转移反应。因而，链活性中心直至单体消耗完仍保持活性，通常把这种链称作“活性链”。阴离子型聚合反应无终止的重要原因是从活性链上脱去负氢离子（H^-）非常困难。

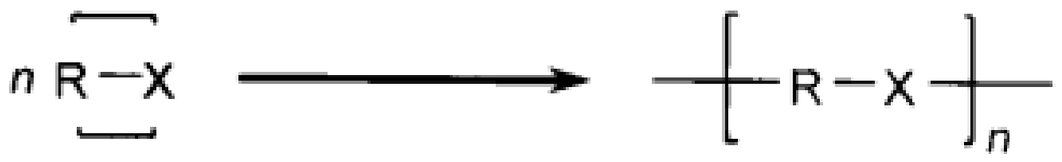
虽然活性链本身不能终止，但微量的含有质子的化合物，如水、氧、醇、CO_2等，都可立即终止聚合反应。因此阴离子型聚合需在高真空或惰性气氛下、试剂和玻璃器皿非常洁净、无水的条件下进行。

阴离子型聚合机制的特点是快引发、快增长、无终止。

阴离子型聚合反应的相对分子质量分布很窄，分布指数为1.1左右，接近单分散性。

（二）开环聚合

环状单体在引发剂或催化剂作用下开环，形成线型聚合物的反应，称为开环聚合，其通式如下：



式中：X 是杂原子（O、P、N、S、Si 等）或官能团（ —CH═CH— ，



等）。能进行开环聚合的单体有环醚、环内酰胺、环内酯等杂环化合物。开环聚合的难易程度主要取决于环和聚合物结构的稳定性。

开环聚合的引发剂可用离子型引发剂（包括阴离子和阳离子），也可用分子型引发剂如水，离子型引发剂比分子型活泼，只有很活泼的环状单体才能用分子型引发剂。

按聚合机制分类，开环聚合多数按离子型聚合机制进行，少数按照自由基聚合和逐步聚合进行。有关开环聚合的详细机制请参阅有关专著。

药用高分子材料中如聚乙醇酸、聚乳酸、聚己内酯等聚酯以及聚乙二醇等都采用开环聚合反应来制备。

四、缩聚反应

缩聚反应（condensation polymerization）是含有两个或两个以上官能团的单体分子间逐步缩合聚合形成聚合物，同时析出低分子副产物的化学反应，是合成聚合物的重要反应之一。

缩聚反应按照生成聚合物的结构不同可分为线型缩聚反应和体型缩聚反应两类，线型缩聚反应是指参加反应的单体都具有两个官能团，单体分子间官能团相互反应脱去小分子沿着两个方向增长成大分子，得到线型聚合物。若参加反应的单体中至少有 1 种带有 3 个以上的官能团，则可在这种单体上沿 3 个方向增长成大分子，形成支链聚合物。该支链聚合物间又经过缩合并交联成网状结构，这种聚合物称体型聚合物。下面主要介绍线型缩聚反应。

1. 线型缩聚反应的特点

（1）逐步性　逐步聚合反应过程如图 2－5 所示。a、b 分别为 A、B 单体可相互作用的官能团（如 －COOH、－ OH、 $-NH_2$ 等）。

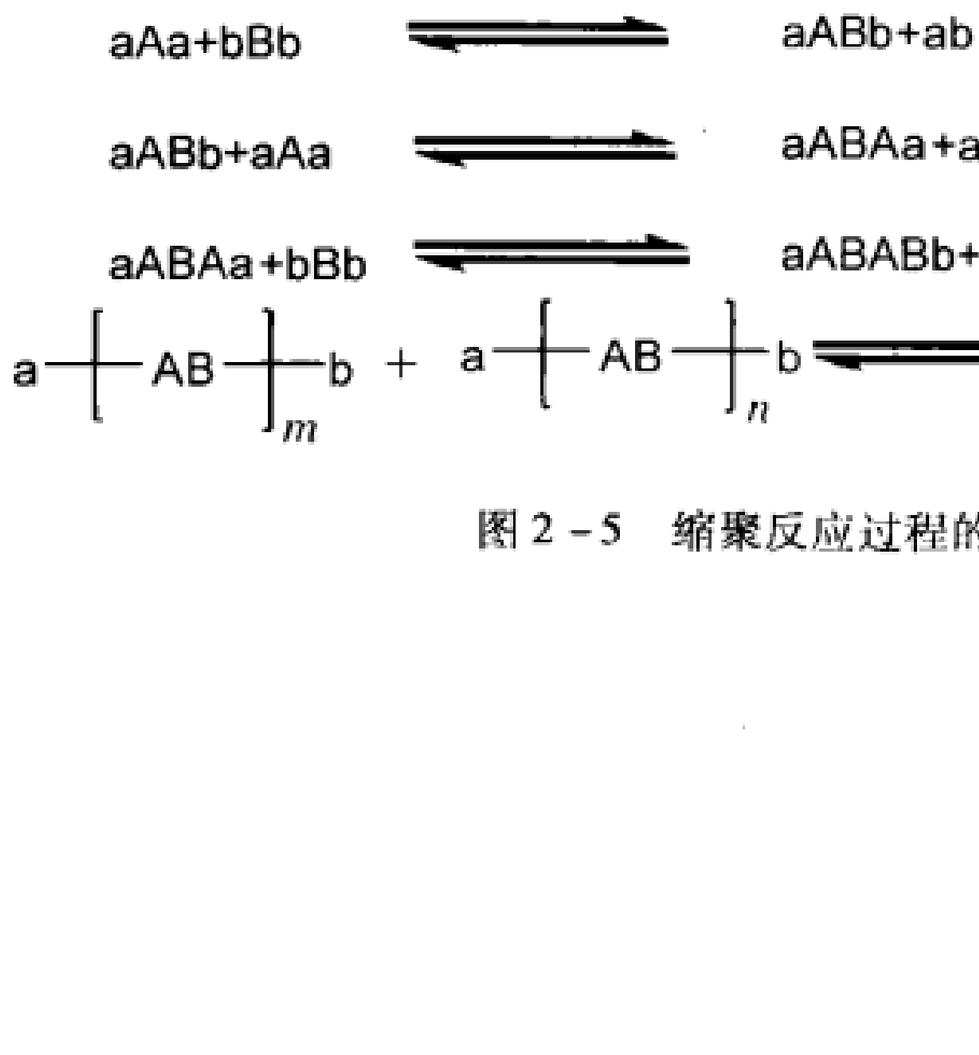
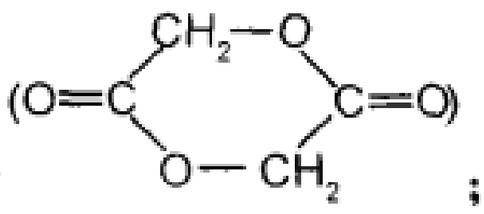


图 2－5　缩聚反应过程的逐步性

从图2-5中可见：①缩聚反应没有特定的活性中心，反应开始，单体迅速消失，转化率较高。单体间相互缩合，先生成二聚体、三聚体等低聚物，然后低聚物之间再逐步反应生成相对分子质量较高的聚合物，反应体系中存在着相对分子质量递增的一系列中间产物，延长聚合时间可提高产物相对分子质量，但对单体转化率几乎无影响，这与连锁聚合不同。②官能团的反应能力几乎与链的长短无关。

（2）成环性　缩聚反应通常在较高温度和较长时间内方能完成，往往伴有一些如成环反应等副反应。成环反应与环的大小、分子链柔性、温度及反应物浓度有关。例如ω-羟基酸［$HO(CH_2)_nCOOH$］合成聚酯时，当$n=1$时，容易发生双分子缩合，形成稳定的六元环乙交酯 ；当$n=2$时，容易生成丙烯酸（$CH=CHCOOH$）；当$n=3$或4时，则易分子内缩合成较稳定的五元或六元环内酯；当$n\geqslant5$时，则主要形成线型缩聚物。单体的浓度较低时反应有利于成环，浓度较高时有利于线型缩聚。聚合反应进行时应控制反应条件，避免成环反应。

（3）平衡反应　缩聚反应是一个平衡反应，可用平衡常数来衡量可逆程度。

2. 线型缩聚反应相对分子质量的控制

反应程度（P）和平衡条件是影响线型缩聚物聚合度的重要因素，反应程度是指参加反应的官能团数目（N）与初始官能团数目（N_0）的比值。其与聚合度（$\overline{X}_n$）的关系如式（2-3）所示。

$$\overline{X}_n=\frac{1}{1-P} \tag{2-3}$$

根据式（2-3），聚合度依赖于反应程度P，所以应利用达到一定反应程度时停止反应的方法来控制相对分子质量，但这种方法实际不稳定，因这种方法所得的聚合物两端仍带有可以反应的官能团，当条件适合时，可继续反应而改变聚合度。因此通常采用下述两种方法：①使某一单体稍稍过量，以便形成两端具有相同官能团的高分子，使反应停止；②在反应体系中加入一种能与大分子端基反应的单官能团物质，以起到封端的作用。

缩聚反应中如果要提高聚合产物的相对分子质量，则首先要控制相互反应基团的等摩尔比投料，不断除去生成的小分子，则可提高聚合度。温度和压力对缩聚反应也有一定影响，提高反应温度可加快达平衡的速度，并有利于小分子的除去，有利于高聚物的形成。压力对平衡常数影响不大，但减小体系压力也有利于小分子的除去，从而提高反应程度，得到高相对分子质量的聚合物。

药用高分子材料中的聚酸酐、聚氨基酸、聚原酸酯等均采用逐步缩聚反应来制备。

五、聚合方法

聚合反应的实施方法主要有本体聚合、溶液聚合、悬浮聚合、乳液聚合、界面缩聚和辐射聚合，缩聚反应一般选择本体聚合（熔融缩聚）、溶液缩聚和界面缩聚，以下分别介绍。

1. 本体聚合

本体聚合是指单体本身不加其他介质，只加入少量引发剂或直接在热、光、辐射能作用下进行聚合的方法。自由基聚合反应、离子型聚合反应或缩聚反应等都可采用这种方法。

该法的优点是产物纯净、杂质少、透明度高、电性能好。由于体系中没有分散介质和溶剂，致使体系黏度大、聚合热不易扩散、反应温度较难控制，引起局部过热、反应不均匀，结果导致聚合物相对分子质量不均匀，且易发生爆聚。

2. 溶液聚合

将单体溶解在溶剂中经引发剂引发的聚合方法称为溶液聚合。自由基和离子型聚合反应都可采用溶液聚合。

溶液聚合由于有溶剂作为稀释剂和传热介质，聚合温度易于控制，体系中由于聚合物浓度低，不易发生向大分子的转移或生成支化、交联产物；反应后物料易输送处理。此外，可以通过溶剂的链转移反应，借助溶剂的种类和用量调节聚合物的相对分子质量，使相对分子质量分布均匀。该法的缺点是单体浓度较低、聚合速率慢、转化率不高、形成的聚合物相对分子质量较低、溶剂回收较难、产物中残留溶剂较难除尽。

3. 悬浮聚合

悬浮聚合是单体以小液滴状悬浮在水中进行的聚合。相当于溶有引发剂的单体小液滴的本体聚合。聚合体系一般由单体（非水溶性）、油溶性引发剂、水、分散剂 4 个基本成分组成。

悬浮聚合所得产物为珠状，易于洗涤、干燥、分离、成型加工，后处理方便。另一优点是体系黏度低，传热容易，温度易于控制，所得产物相对分子质量分布均匀。其缺点是产品中分散剂不易除尽，影响产品的透明性和绝缘性。

4. 乳液聚合

单体在乳化剂作用下，分散于水中形成乳液状，经引发剂引发的聚合方法称乳液聚合。其聚合体系由单体、分散介质（水）、水溶性引发剂（少数为油溶性）、乳化剂构成。单体一般不溶或微溶于水。

引发剂和极少量单体溶于水，构成水相，大部分乳化剂以胶束形式存在（因其浓度大于临界胶团浓度），胶束内增溶有一定量单体，大部分单体经搅拌以液滴形式分散于水中，表面吸附乳化剂分子，组成稳定的乳液体系。乳液聚合发生在乳化剂分子形成的胶束内。

乳液聚合的优点是以水作为分散介质，乳液的黏度低，便于连续化生产，特别适合于制备黏性较大的聚合物。聚合速度很快，产物相对分子质量较高。如产物作胶黏剂，可不作处理直接应用。其缺点是残留的乳化剂很难除尽，影响产物的介电性。

5. 界面缩聚

两种单体分别溶于互不相溶的溶剂中，在两相界面处发生的缩聚反应称界面缩聚。两相中其中一相是水，另一相为有机溶剂，如二氯乙烷、乙醚、辛烷等。水相中一般含有二元醇或二元胺（路易氏碱），并加适量的碱或其他添加剂，有机相中溶有路易氏酸如酰氯等。

界面缩聚反应的原理是水相中的路易氏碱和有机相中的路易氏酸极易发生缩合反应，脱去小分子（通常是酸类，溶于水相并被水相中的碱所中和），逐步形成聚合物。如果反应过程中搅拌很少，则在界面上形成聚合膜，可被不断拉出；如果搅拌激烈，则形成聚合物的微粒，粒径的大小与搅拌的速率有关，搅拌越快，粒径越小，粒度分布越窄。

界面缩聚法的优点是反应条件温和，可以常压下进行，所需设备也简单。其缺点是要求单体活性较高，因而价格较高，生产量小，需要回收溶剂量大；反应过程中有酸生成，易腐蚀设备。

在药物制剂中，界面缩聚法可用于制备微囊，例如在水相中溶有己二胺和药物，在有机相中溶有癸二酰氯，己二胺与癸二酰氯在界面上发生缩聚反应，不断搅拌，形成包有药物的微囊，应用本法制备微囊时不能选用对酸敏感的药物。

6. 辐射聚合

以电磁辐射引发的聚合反应称为辐射聚合。所用的有 α－粒子、β－射线、γ－射线，X－射线等。实验室中常用同位素^{60}Co 和 γ 源，辐射线与单体作用后，可生成自由基、阴离子或阳离子。多数情况下，辐射引发自由基聚合。

聚合物经高能辐射可产生聚合物自由基，它能引发单体聚合，同时也能相互结合形成交联聚合物。如聚乙烯醇与明胶在一定条件下，以一定剂量 γ－射线照射，可发生相互交联。

第五节　聚合物的化学反应

聚合物分子链上的原子或基团（包括不饱和键）在本质上与小分子一样，具有相同的反应能力，可进行一系列化学反应，如取代、消除、环化、加成等，这些反应被称为聚合物的化学反应。利用聚合物的化学反应可对聚合物进行化学改性，提高聚合物现有性能，扩大其使用范围，同时还可合成具有特殊功能的高分子材料，制备某些不能直接从单体聚合而得到的聚合物（如

聚乙烯醇的制备），利用聚合物的化学反应完成体型或网状结构高分子制品的成型加工。聚合物化学反应还包括聚合物结构破坏的反应，即降解与老化。

聚合物化学反应类型很多，但一般不按反应机制进行分类，而是根据聚合度和侧基或端基的变化，分为以下 3 类：

（1）聚合度基本不变，仅限于聚合物的侧基、端基发生化学反应。如功能高分子的制备。

（2）聚合度变大，高分子链间成键而产生交联结构的化学反应等。

（3）聚合度变小，降解、解聚反应等。

一、聚合物化学反应的特征

虽然聚合物的化学反应与小分子的化学反应没有本质区别，但事实上由于聚合物相对分子质量大，链结构复杂等特性，使得它和小分子的化学反应相比又具有许多特点：①在很多情况下，聚合物的官能团反应活性明显低于小分子，两者在反应程度上有很大的不同。聚合物的反应速度较慢，反应往往不完全，具有局部反应的特点。②产物不纯，副反应多，如聚丙烯腈水解制备聚丙烯酸的反应过程中，大分子链上总是同时含有未反应的腈基和其他处于不同反应阶段的基团，如酰基、羧基、环亚胺基。

二、影响大分子链上官能团反应能力的因素

1. 扩散因素对反应能力的影响

聚合物由于相对分子质量大，构象多变，聚集态结构复杂，使得扩散因素对其反应的影响更加突出。影响大分子链扩散的因素主要有以下几个方面。

部分结晶的聚合物在进行非均相化学反应时，反应仅局限在无定形区（非结晶区）。因为小分子试剂很难扩散进入分子链排列规整、作用力大的结晶区内。在非晶区的玻璃态时，链段被冻结，不利于小分子向高分子链内部扩散，反应也难进行。

非结晶聚合物进行均相化学反应时，体系的状态会随着反应程度的加深而改变，如黏度增加，出现胶凝和沉淀等都将使扩散变得困难。

官能团的反应能力还与聚合物的结构与构象有关，如同样条件下，相对分子质量大的聚合物的化学反应较相对分子质量小的困难。因为前者体系的黏度较大。大分子链是紧密或松散的线团，也会影响反应试剂向大分子链的扩散与渗透能力。溶液中链的构象取决于溶剂的性质。因此，选择适当溶剂作为反应介质是很重要的。

2. 高分子链上邻近基团对反应能力的影响

高分子链上彼此相邻的官能团，由于静电作用、空间位阻等因素可改变官能团的反应能力。

静电作用的影响包括两个方面：一是抑制作用，当化学试剂与反应后的基团所带电荷相同时，静电相斥，反应速率降低；二是促进作用，当邻近基

团本身能作为试剂时，它可促进反应，如甲基丙烯酸酯皂化。

空间位阻对反应能力的影响首先表现在邻近基团的大小对反应的影响，通常邻近基团越大，对反应基团的屏蔽越大，化学试剂越难与反应基团接触。另外，邻近基团的立体化学结构对反应能力也有影响，如全同立构的聚甲基丙烯酸酯的水解比间同立构或无规立构要快，因为全同立构中，相邻基团的分布比较有利于环酐的形成。

三、聚合物的基团反应

聚合物的基团反应是制备改性聚合物的常用方法，在药用高分子材料中应用更为突出，许多天然改性的药用高分子材料都是通过聚合物的基团反应制备。例如纤维素的改性产品，纤维素的酯、醚、醚的酯都是利用纤维素分子中的羟基与酰基、羧基等反应生成的一系列性能优良的衍生物。除上述酯化、醚化反应之外，天然或合成聚合物的官能团反应还包括卤化、磺化、硝化、酰胺化、缩醛化、水解、醇解等以及大分子链的环化反应、含不饱和键聚合物的加氢反应等。

四、聚合物的交联反应

高分子在热、光、辐射能或交联剂作用下，分子间以化学键联结起来构成三维网状或体型结构的反应称交联反应。交联反应的产物不溶于任何溶剂，也不能熔融，性能也发生了变化，如强度、弹性、硬度、形变稳定性、耐化学侵蚀性等得到了提高。因此，交联反应被广泛用于聚合物的改性中，在药物制剂中以明胶为囊材用凝聚法制备微囊的固化过程，即是明胶分子在交联剂甲醛的作用下发生交联反应，从而得到了固化微囊。

五、聚合物的降解反应

聚合物的降解（degradation）是指在热、光、机械力、化学试剂、微生物等外界因素作用下，聚合物发生了分子链的无规断裂、侧基和低分子的消除反应，致使聚合度和相对分子质量下降。

聚合物在使用过程受物理化学因素的影响，物理性能变坏，这种现象称为老化，其中主要反应也是降解，有时也伴随交联反应。

降解反应在不同的领域有不同的意义：在药剂学中是有目的地使人体内的聚合物降解，控制药物的释放速度；在环境保护方面则是进行三废处理；而在聚合物制品的使用上则是防止聚合物的老化。以下简单介绍几种降解反应。

（一）热降解

在热的作用下发生的降解反应称热降解，若有氧参加时称热氧降解。热降解可分为解聚、无规断裂、取代基的消除三类。

研究热降解的主要方法有热重分析法、恒温加热法和差热分析法等。

1. 解聚

在高温条件下，大分子链末端生成活性较低的自由基，然后按连锁机制逐一脱去单体。该反应可看作是链增长反应的逆反应。

2. 无规断裂

像聚乙烯这样的聚合物，受热时在主链的任何一处都能发生断裂，相对分子质量迅速下降，但裂解产物中单体含量很低，主要是聚合物的碎片。这类反应称为无规断裂。

3. 取代基的消除

聚氯乙烯、聚醋酸乙烯酯、聚丙烯腈等聚合物受热时，发生取代基脱除。如聚氯乙烯在200℃时很快脱去氯化氢，使聚合物强度降低。

（二）其他降解反应

1. 光降解

光降解是指聚合物在紫外线作用下发生的断裂、交联和氧化等反应，也是聚合物老化的原因之一。

2. 机械降解

通过机械力使聚合物主链断裂、相对分子质量降低。机械降解通常发生在橡胶、塑料和某些聚合物的加工成型中。

3. 化学试剂分解

聚合物在水、氧等作用下发生分解反应。如主链含有酯键、酰胺键等的聚合物在酸和碱的作用下发生水解反应。纤维素在稀酸中，80～100℃下可水解生成聚合度较低的产物。

（三）生物降解反应

生物降解（biodegradation）通常是指聚合物在生物环境中（水、酶、微生物等作用下）大分子的完整性受到破坏，产生碎片或其他降解产物的现象。水解和酶解是最主要降解机制。降解的特征是：相对分子质量下降。

生物降解的聚合物根据来源不同可分为天然和合成生物降解聚合物两类，天然生物降解聚合物包括蛋白质、壳多糖、纤维素、右旋糖酐等。合成生物降解聚合物包括聚酯、聚酰胺、聚原酸酯、聚酸酐类、聚氨基酸、聚磷腈等。

在医药领域中可生物降解材料用于外科修复、吸收性肠线、药物植入型控释制剂和注射用控释制剂。

控释制剂中应用生物降解聚合物的优点是药物控制释放完全后，聚合物由于生物降解而使其从体内的作用部位自行消失，降解产物最后转变为无毒的产物，由生物体吸收或排出，无需手术取出。

生物降解的聚合物主链或侧链上含有不稳定的可水解键，降解就是这些不稳定的可水解键断裂发生的。控释制剂中生物降解分为化学降解和物理降解，其中化学降解是主要的，其有以下形式：第一种形式是聚合物主链上具有不稳定键如酯键、酰胺键等发生断裂，生成小分子的水溶性产物；第二种形式是侧链水解，使整个聚合物溶解；第三种形式是聚合物具有交联网络，

不稳定的交联链断裂，释放出可溶解的聚合物碎片；第四种形式是以上三种形式的综合表现。物理降解有两种形式：一种是降解仅仅发生在聚合物材料表面，称之为表面降解（surface degradation）或非均匀降解（heterogeneous degradation）；另一种是聚合物的内部和外部以相同的速度同时发生降解，称之为本体降解（bulk degradation）或均一降解（homogeneous degradation）。一种聚合物材料以何种形式降解，主要取决于这种聚合物的水解速度和水在这种聚合物内部的渗透速度。当水解速度慢于水渗透速度时，发生本体降解，反之，即发生表面降解。表面降解和本体降解对于聚合物的性能很有意义，在给药系统中，理想的表面降解所表现的药物释放速度同装置的表面积成正比，并且可以减少释放前药物与水分子的作用，有利于对水敏感的药物。此时，如果药物释放速率仅为降解所控制，并且药物释放装置的外形保持不变，则可按零级释放药物。在现有的可生物降解材料中，只有聚酸酐和聚原酸酯是属于表面降解材料。其他都为本体降解型。

影响聚合物生物降解水解速度的因素有：

（1）聚合物的化学结构　聚合物的降解速度主要取决于可降解聚合物骨架的官能团的性质，不同种类聚合物水解速度递增的次序为聚酸酐 > 聚原酸酯 > 聚酯 > 聚酰胺 > 聚烃，但这个次序有时会受到相邻基团和水解所发生的化学环境的影响而有所改变。除主链结构外，降解速度还与材料对水的渗透性有关。亲脂性聚合物，水的摄取量减少，使水解速度降低。材料的亲水性取决于单体的结构，如聚乙醇酸和聚乳酸主链中的酯键虽然相同，但由于聚乳酸侧链的甲基使其具有更强的疏水性，因此聚乳酸比聚乙醇酸的降解速度要慢得多。

（2）结晶度和相对分子质量　聚合物的结晶度对降解有直接的影响，部分结晶聚合物比其无定形产品降解慢，相对分子质量对降解的影响比较复杂，包括直接影响和间接影响。间接影响的其中一种情况是相对分子质量对玻璃化转变温度的影响，相对分子质量较高，引起玻璃化转变温度升高，导致降解缓慢，这是因为玻璃态聚合物比高弹态的聚合物降解速度慢。相对分子质量增大，链长增加，要生成水溶性的单体或低聚物，以及发生溶蚀过程就必须有更多键的断裂，因此随着相对分子质量的增加，降解所需时间变长。

（3）pH　pH 是可水解聚合物降解的一个重要因素，改变介质的 pH 可以使降解速度呈数量级改变。当聚合物与具有酸性或碱性官能团的药物或其他物质共用时，药物很可能会改变聚合物的降解速度。此外，如聚合物的降解产物也具有酸碱官能团，可随着降解反应的发生，体系的 pH 不断改变，致使聚合物的降解速度也发生变化。

（4）共聚物的组成　共聚物具有不同于其均聚物的性质，共聚物的组成会影响玻璃化转变温度、亲水亲油平衡值及空间效应的改变，从而影响共聚物的降解速度。此外共聚物中各官能团也可影响降解速度。

（5）酶降解　多数天然的生物降解聚合物可以经酶催化而被动或主动的

水解。因此，微生物对聚合物的酶降解也有影响，如聚合物表面的菌群、微生物环境都会影响聚合物的降解；生物系统也会影响生物降解和生物溶蚀过程，如当植入剂植入人体后免疫系统的细胞会影响溶蚀过程。

（6）残留单体和其他小分子物质的存在　小分子，特别是一些酸、碱、增塑剂等添加剂的存在，不但会增加链的柔性，而且会改变环境的 pH，对降解速度影响很大。因此，在医药产品中应严格控制或避免添加剂的使用。

（7）其他因素　产品尺寸的大小、加工和消毒方法等因素也会影响降解速度。

生物降解聚合物用于控释制剂时应具备下列一些必要的物理性质：

（1）相对分子质量及多分散性　相对分子质量决定聚合物的强度及其模塑成型的能力，多分散性的程度对降解的速率也有影响。

（2）玻璃化转变温度　聚合物玻璃化转变温度越低，药物渗透性越好，对于可降解的聚合物一般建议玻璃化转变温度应大于 37℃，玻璃化转变温度太低，则聚合物的机械强度就差。

（3）机械强度　作为植入用的生物降解聚合物需要有一定的机械强度，以经受植入时较大的物理应力的作用，机械强度除与玻璃化转变温度有关外，聚合物的取向、相对分子质量、结晶度都对其有明显的影响。

（4）溶解性　如用浇注法成型时，要考虑到聚合物在无毒溶剂中的溶解度。此外，由于药物释放速度与其边界层中的溶解度有很大关系，因此还要考虑到聚合物在生理体液中的溶解。

（5）渗透性　药物在聚合物中的透过性可用玻璃化转变温度或密度近似地估计，药物在水及聚合物中的溶解度、聚合物的亲水性或疏水性对渗透性都有很重要的影响。

（6）可灭菌性　注射及植入用生物降解聚合物应具有可灭菌性，用紫外线照射只能作表面消毒，不能达到灭菌目的，用高热和^{60}Co 照射灭菌时应注意对聚合物稳定性的影响。

（7）载药量要适当，一般可加至 30% ~ 50%。除此之外，聚合物还必须具有生物相容性，且其降解产物无毒并可生物吸收。在聚合物的合成时要求单体尽可能的纯，据文献报道，聚合物单体组成有 1% 的差异，对于药物的渗透性就可能有 20% 的差异。

第六节　高分子的相对分子质量及相对分子质量分布

一、概述

（一）高分子相对分子质量特点

高分子的相对分子质量与小分子相比，有以下两个特点：①相对分子质

量大，聚合物的相对分子质量高达 $1\times10^4\sim1\times10^6$；②具有多分散性，聚合物的相对分子质量只是统计平均值，这种相对分子质量的不均一性称为多分散性（heterodispersity）。

对同一聚合物采取不同的测定方法得到的平均相对分子质量各不相同，其原因是各种方法符合不同的统计数学模型。按照不同统计方法，聚合物平均相对分子质量有以下几种常用表达方法。

1. 数均相对分子质量（$\overline{M}_n$）

假设某种聚合物中，相对分子质量为 M_1、$M_2\cdots\cdots M_i$的分子数分别为 n_1、$n_2\cdots\cdots n_i$个。

按分子数目统计得到平均相对分子质量为：

$$\overline{M}_n=\frac{M_1n_1+M_2n_2+\cdots\cdots+M_in_i+\cdots\cdots}{n_1+n_2+\cdots\cdots+n_i+\cdots\cdots}$$

$$=\frac{\sum M_in_i}{\sum n_i}=\sum N_iM_i \qquad (2-4)$$

式（2-4）中：N_i为相对分子质量为 M_i的组分的数量分数。

凡是采用依数性为实验原理的方法所测得平均相对分子质量均为数均相对分子质量，如冰点下降法、沸点升高法、渗透压法和端基分析法等。

2. 重均相对分子质量（$\overline{M}_w$）

按重量分布的统计平均相对分子质量，为重均相对分子质量。

$$\overline{M}_w=\frac{\sum W_iM_i}{\sum W_i}=\frac{\sum n_iM_i^2}{\sum n_iM_i} \qquad (2-5)$$

式（2-5）中：W_i为相对分子质量为 M_i级分的重量分数。

用光散射法、超速离心沉降法测得的相对分子质量是重均相对分子质量，范围在 $1\times10^4\sim1\times10^7$之间适用。

重均相对分子质量大于数均相对分子质量，因为一个相对分子质量较高的分子，其重量分数大于相对分子质量较低者。

3. 黏均相对分子质量（$\overline{M}_\eta$）

用溶液黏度法测得的相对分子质量称为黏均相对分子质量，定义为：

$$\overline{M}_\eta=\left[\sum\frac{W_i}{\sum M_i}M_i^a\right]^{1/a} \qquad (2-6)$$

式（2-6）中：a 为相对分子质量常数，其值与高分子和溶剂的性质有关，一般在 0.5～1 之间，在一定相对分子质量范围内 a 为常数，其值可由 Mark－Houwink 方程 $[\eta]=kM^a$求得。

同一多分散性聚合物的各种相对分子质量存在如下关系：$\overline{M}_n<\overline{M}_\eta<\overline{M}_w$，其中低相对分子质量的聚合物对 $\overline{M}_n$ 的影响较大，而对 $\overline{M}_w$ 的影响较小。相反，$\overline{M}_w$ 则主要取决于高相对分子质量级分。

单分散性聚合物各种平均相对分子质量相同，即

$$\overline{M}_n=\overline{M}_\eta=\overline{M}_w$$

（二）相对分子质量分布表示方法

对于平均相对分子质量相同的聚合物，其相对分子质量分布也有可能不同，所以单独一种平均相对分子质量不足以表征聚合物的性能，还需要了解聚合物的相对分子质量分布。

1. 多分散性指数

以 $\overline{M}_w/\overline{M}_n$ 的比值来表示相对分子质量分布指数。对于单分散性聚合物，$\overline{M}_w=\overline{M}_n$，比值为1，阴离子聚合物就接近1，不同方法制得的聚合物分布指数常在1.5～2.0之间，有时也可高达20～50。比值越大，分布越宽。

2. 相对分子质量分布曲线

表征聚合物相对分子质量多分散性最常用的方法是相对分子质量分布曲线，它包括累积重量分布曲线和微分重量分布曲线，如图2-6所示。

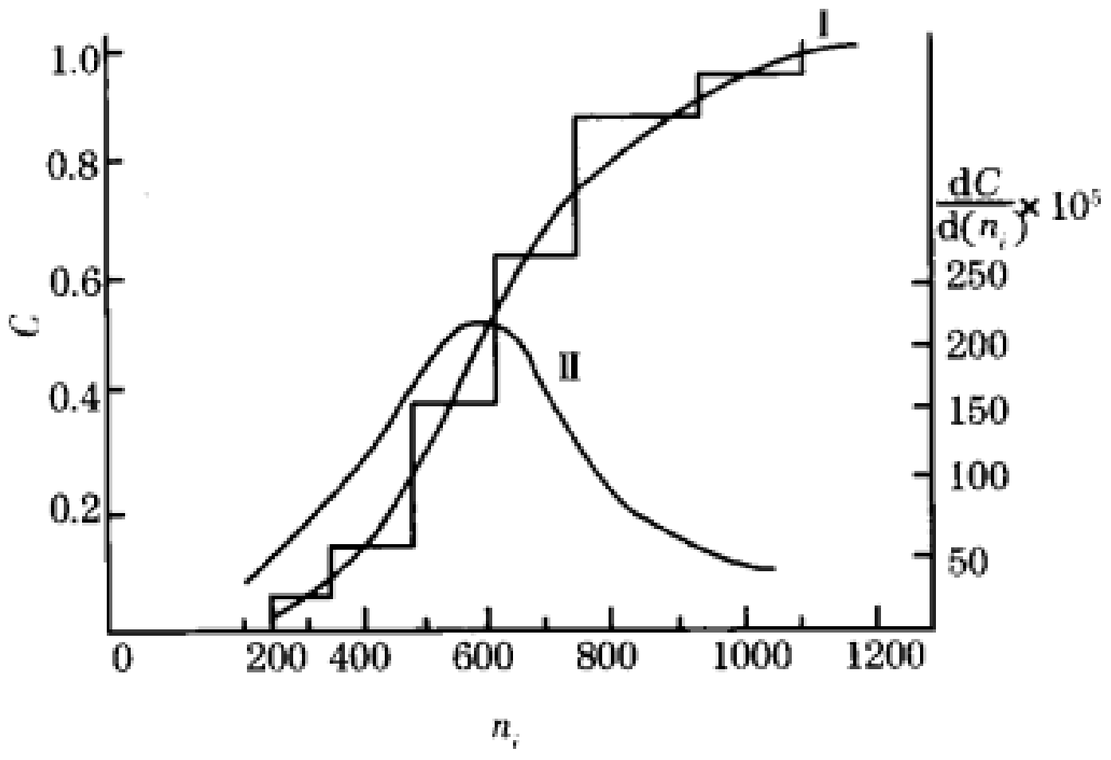


图2-6　聚合度分布曲线

Ⅰ-累积重量分布曲线；Ⅱ-微分重量分布曲线

一般情况下，聚合物的相对分子质量微分分布曲线只有一个峰，根据峰的位置、峰顶的形状可以判断平均相对分子质量的大小，比较不同聚合物相对分子质量的分布情况，峰形越锐，相对分子质量分布越窄，峰形越钝，表明相对分子质量分布越宽。

（三）相对分子质量及其分布对聚合物性能的影响

聚合物的相对分子质量是衡量高分子材料的基本参数之一，聚合物许多物理性质与其相对分子质量的大小及其分布有着密切的关系。如物态（液体或固体）、力学性质（强度、弹性、韧性、硬度等）和黏度等都与相对分子质量有极大的关系，特别是相对分子质量对高分子材料的加工性能有着重要的影响。相对分子质量相当低或特别高的级分对性能影响尤为明显。一般而言，聚合物的力学性能，如抗张强度、抗冲击强度、弹性模量、硬度以及黏合强度，随聚合物相对分子质量的增加而增加，当相对分子质量大到某一程度时，上述各种性能的提高速度减慢，最后趋于某一极限值。而某些性能，如黏度、

弯曲强度等，随相对分子质量增加而不断提高。

相对分子质量分布对材料的机械性能也有很大的影响，如材料的抗张强度、抗冲击强度、耐疲劳性以及加工过程中的流动性和成膜性，都与相对分子质量分布有密切的关系。

对于高分子材料，并不是说相对分子质量愈高，相对分子质量分布愈窄，作为药物制剂的辅料或材料就越好。在实际应用中，应兼顾高分子材料使用性能和加工方法对相对分子质量及其分布加以控制。很多药用高分子材料的规格都是根据相对分子质量不同进行分类的，如聚乙烯吡咯烷酮 K15 ~ K90，卡波沫（Carbopol）940、934 或 941 等，使用时应根据用途加以选择。

二、相对分子质量及其分布的测定方法

（一）相对分子质量测定方法

1. 端基测定法

端基测定法适用于聚合物分子中分子链末端有数目明确，可以用化学法定量测定的端基，其适用相对分子质量范围 $<3\times10^4$。一定重量的聚合物中分子链的数目可以通过端基的数目计算得到，从而计算得到聚合物的相对分子质量。端基测定法对缩聚物的相对分子质量测定应用较广。端基测定法测得的是数均相对分子质量。

如泊洛沙姆是由环氧丙烷和环氧乙烷共聚而得到的线型聚醚，其两端以氧乙烯醇封端，大分子两端都含有羟基。测定方法为：在一定重量的试样中加入定量的酞酸（邻苯二甲酸）使成酞酸半酯，再用简单的标准碱液滴定。测定时设每一分子中所含端基数为 Z，如以一定体积（ml）标准碱液滴定泊洛沙姆（$Z=2$）达到滴定终点时，该聚醚的数均相对分子质量应为：

$$\overline{M}_n=\frac{WZ}{NV/1000} \tag{2-7}$$

式（2-7）中：V 为试样消耗 NaOH 标准液的体积（ml）；W 为试样质量（g）；N 为试样中端基的摩尔数。

2. 黏度测定法

实验证明，高分子的特性黏度取决于测定温度、溶剂的性质和高分子的相对分子质量、形状及分子间作用力等，当聚合物、溶剂和温度确定后，特性黏数 $[\eta]$ 数值仅与试样的相对分子质量（M）有关，称为 Mark - Houwink 方程。

$$[\eta]=kM^a \text{ 或 } [\eta]=k'P^a \tag{2-8}$$

式（2-8）中：P 为聚合度；a、k 和 k′为在一定的相对分子质量范围内与相对分子质量无关的常数。所以如果已知 k 和 a 值，即可根据所测得的聚合物的 η 计算出试样的相对分子质量。

确定每种聚合物 - 溶剂体系的 k 和 a 值时需先用其他绝对方法（如渗透压法、光散射法或超速离心法）测定一系列试样的平均相对分子质量，按

《中华人民共和国药典》（2005 年版）黏度测定法测出［η］值，根据式 1－8 求出 k 和 a 值。许多高分子－溶剂体系的 k 和 a 值已经测出，并已列入常用物理化学手册，使用时可直接查阅。如醋酸纤维素丙酮液，20℃时 k 为 6.71×10^{-3}，a 值为 1；甲基纤维素二甲基亚砜液，k 为 33.8×10^{-3}，a 值为 0.84。

用黏度测定法测定相对分子质量，需借助其他方法确定 k 和 a 值，故该方法不是一种绝对方法。同一种高分子的特性黏度方程，随确定常数所用样品是否分级及分级的程度不同而不同。这一方法所用仪器设备简单，操作方便，快速，而且准确度较高，所测的相对分子质量和聚合度范围很宽（$1\times10^3\sim1\times10^8$），所得为黏均相对分子质量（$\overline{M}_\eta$）。因此，它是目前应用最广泛的一种方法。

3. 光散射法

光散射法是测定重均相对分子质量的一种经典方法，利用溶液的光散射性质可测定溶质的相对分子质量、分子大小及形状。现代激光光散射包括静态和动态光散射。静态光散射通过测定时间平均散射光强的角度和浓度的依赖性，可以精确地得到聚合物的重均相对分子质量，均方根旋转半径和第二维利系数。动态光散射可利用快速数字时间相关仪记录散射光光强随时间的涨落（时间相关函数），得到散射光的特性衰减时间，然后可求得平均扩散系数及与之相对应的流体力学半径。静态和动态光散射的结合运用可研究高分子以及胶体粒子的质量和流体力学体积变化，如聚集与分散、结晶与溶解、吸附与解吸、高分子链的伸展以及蛋白质长链的折叠，可得到许多独特的微观发展参数。

光散射法可测定的相对分子质量范围为 $1\times10^4\sim1\times10^7$。相对分子质量较低时，由于灰尘和杂质的干扰，测定的可靠性较差。

此外还有渗透压法（$2\times10^4\sim1\times10^6$）、气相渗透法（$<3\times10^4$）、冰点降低法（$<1\times10^4$）和沸点升高法（$1\times10^4$）等，所得结果均为 $\overline{M}_n$。

（二）相对分子质量分布测定法

1. 凝胶色谱法

为了测定聚合物的相对分子质量分布，不仅需要按照相对分子质量的大小分离出来，还需要测定各级分的含量与相对分子质量。

凝胶渗透色谱法（GPC），是按溶质分子大小（即体积不同）进行分离的一种色谱法，实际上是液相色谱法的一种特殊形式。在其色谱柱内填充有一定孔隙率和一定粒度要求的交联型凝胶颗粒（或表面多孔粒子），这种凝胶颗粒构成了适当的孔径分布，它的分布与试样中溶质分子大小分布的情况相适应，随着溶剂的淋洗，由于凝胶的排阻效应进行不同分子大小的分离，因此又称为体积排除色谱（size exclusion chromatography，SEC）。对于 GPC 来说，级分的量即是淋洗液的浓度。可用示差折光仪测定淋洗液的折光指数与纯溶剂的折光指数差值以表征淋洗液的浓度。纵坐标为淋洗液的浓度、横坐标为淋出体积（表征分子尺寸）的 GPC 谱图可反映出相对分子质量分布曲线。如

需要测定相对分子质量，则需使用单分散的聚合物作为标准样品（脂溶性的聚苯乙烯和水溶性的葡聚糖）来标定相对分子质量－淋出体积标定曲线。

凝胶色谱法的特点是快速、简便、数据可靠、重现性好，能够同时测定相对分子质量及相对分子质量分布。

2. 相平衡分级法

相平衡分级法是一种经典的测定相对分子质量分布的方法。把聚合物组分按相对分子质量的大小分离成若干个级分或排列成一个序列，再测定各级分的含量。这类分级的方法主要有溶解分级法、沉淀分级法等，但随着 GPC 的普及，这种方法已渐渐失去优势。

参 考 文 献

[1] 潘祖仁．高分子化学［M］．北京：化学工业出版社，2003.
[2] 何曼君．高分子物理［M］．上海：复旦大学出版社，2002.
[3] 郑俊民．药用高分子材料学［M］．北京：中国医药科技出版社，2000.
[4] 平其能等．药用聚合物的理论与实践［M］．北京：中国医药科技出版社，1992.
[5] 余学海等．高分子化学［M］．南京：南京大学出版社，1994.
[6] 杨玉良等．高分子物理［M］．北京：化学工业出版社，2001.
[7] 周其凤等．高分子化学［M］．北京：化学工业出版社，2001.

第三章

高分子材料的物理化学性质

高分子材料的物理化学性质，特别是溶解、溶胀、凝胶化、相变、黏弹性、力学强度和通透性等涉及到药物制剂辅料的处理及制剂中药物的释放。本章从实践观点出发，有重点地对药物制剂过程中相关内容做简要的介绍。高分子辅料在改变药物的释放过程中起到极其重要的作用，其中高分子凝胶的形成是药物释放的限速步骤，所以制剂处方设计中必须了解药用高分子形成凝胶的性质。水凝胶的基本性质即黏附性、溶胀性、环境敏感性、通透性及其应用是近年来新剂型的研究中关注的热点，所以本章的第五节专门介绍药用高分子形成的凝胶的有关内容。

第一节　高分子溶液的理化性质

高分子溶液是指聚合物以分子状态分散在溶剂所形成的均相混合体系，常见的有高分子浓溶液和高分子稀溶液。稀溶液中高分子可以看成孤立存在的分子，溶液的黏度很小而且很稳定，在没有化学变化的条件下其性质不随时间而变化，是热力学稳定体系；浓溶液中的高分子链相互接近甚至相互贯穿，链与链之间会发生物理交联（缠结）或相互作用，溶液的黏度大、稳定性较差，甚至产生凝胶和冻胶，成为不能流动的半固体。

高分子溶液的性质包括热力学性质（如溶解过程中体系的焓、熵和体积变化、溶液渗透压、高分子在溶液中的分子形态和尺寸）以及动力学性质（如高分子溶液的黏度、扩散和沉降）等方面，加强对高分子链结构以及结构与性能基本关系的认识，对药用高分子材料的正确应用具有重要意义。

一、溶胀与溶解

由于聚合物相对分子质量大且具有多分散性，分子形状又有线形、支化和交联的不同，聚合物的聚集态又有结晶态和非结晶态之分，因此聚合物的溶解现象比小分子化合物复杂得多。

高分子的溶解是一个缓慢过程，其过程可分为两个阶段：一是溶胀；二是溶解。溶胀是指溶剂分子扩散进入高分子内部，使其体积膨胀的现象。它是高分子化合物特有的现象，其原因在于溶剂分子与高分子尺寸相差悬殊，

分子运动速度相差很大，溶剂小分子扩散速度较快，而高分子向溶剂中的扩散速度很慢。因此，高分子溶解时首先是溶剂小分子渗透进入高分子内部，撑开分子链，增加其体积，形成溶胀的聚合物。

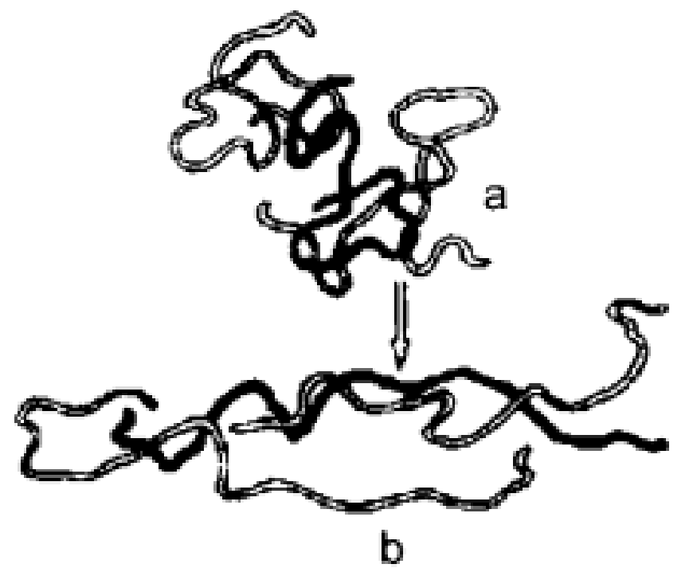


图 3－1　高分子在良溶剂中的溶解图像

a－溶胀；b－溶解

当聚合物被溶胀后，可能有两种发展结果：一是无限溶胀以至溶解，另一种是有限溶胀。无限溶胀是指随着溶剂分子的不断渗入，聚合物体积不断胀大，使链段得以运动，再通过链段的协调运动而达到整条大分子链的运动，使大分子逐渐地分散到溶剂中（图 3－1），转入溶解成为热力学稳定的均匀体系即真溶液。但由于大分子运动速度很慢，要溶解均匀需要足够长的时间，通常需要数小时或几天甚至几星期的时间。有限溶胀是指聚合物吸收溶剂到一定限度后，无论再放置多久，溶剂吸入量不再增加，聚合物体积也不再变化，聚合物只能停留在溶胀阶段而不能进一步成为真溶液。化学键交联的聚合物，由于分子链形成网状结构使分子链无法分离，因此不能溶解，但在交联点间的链段尚可弯曲和伸展运动，溶剂分子可渗透进入，还能发生有限溶胀。

聚合物溶解度与相对分子质量有关，通常聚合物的相对分子质量大溶解度小，相对分子质量小溶解度大。对交联聚合物来说，交联度大溶胀度小，交联度小溶胀度大。

溶解过程与聚合物聚集态结构有关，非晶态聚合物的分子无规排列，堆砌比较松散，溶剂分子比较容易渗入聚合物内的空隙中，使之溶胀和溶解。而晶态聚合物的分子排列规整，堆砌紧密，溶剂小分子较难渗入聚合物内部，因此溶解比较困难。实际上，要使晶态聚合物溶解就必须先吸收足够的能量，使分子链运动足以破坏晶格，打破分子链的规整排列，使溶剂小分子能渗入结晶聚合物内部，然后才能发生溶胀以至溶解。

极性晶态聚合物的非晶部分与极性溶剂发生强烈的相互作用，放出大量的能量促使聚合物溶解，因此极性晶态聚合物在适宜的强极性溶剂中往往在室温下即可溶解。非极性晶态聚合物与溶剂的相互作用较弱，没有足够的能量破坏晶格，因此在室温下许多溶剂只能对它们起微小的溶胀作用（表面非晶区的溶胀）而不能溶解。只能升温到其熔点附近，使它们转变成非晶态结构才能溶解。

一般来说，相对分子质量相同的同种化学类型的聚合物，支化的比线型的更易溶解。

在药物制剂的制备过程中，经常用到高分子溶液。一般市售的药用高分

子材料大多呈粒状、粉末状，如果将其直接置于良溶剂中，则易于聚结成团，与溶剂接触的团块表面的聚合物首先溶解，使表面黏度增加，不利于溶剂继续扩散进入颗粒内部。因此，在溶解之初，应采取适宜的方法，使颗粒高度分散，防止或减少聚合物的颗粒成团，然后，再加入良溶剂进行溶胀和溶解，这样可以较快速制备高分子溶液。例如，聚乙烯醇和羧甲基纤维素钠在热水中易溶，配制其水溶液时，则应先用冷水润湿、分散，然后加热使之溶解。而羟丙甲纤维素在冷水中比在热水中易溶解，则应先用 80～90℃的热水急速搅拌分散，由于其在热水中不溶，颗粒表面不黏，则有利于充分分散，然后用冷水（5℃左右）使其溶胀、溶解。

二、聚合物溶解过程的热力学

高分子的溶解过程是溶质分子和溶剂分子相混合的过程，恒温恒压条件下，该过程能自发进行的必要条件是混合自由能（ΔG_m）小于零。

$$\Delta G_m = \Delta H_m - T\Delta S_m < 0 \qquad (3-1)$$

式（3－1）中：ΔS_m 为混合熵；ΔH_m 为混合热；T 为溶解时的绝对温度。因为溶解过程是分子排列趋于混乱的过程，熵值增加，即 $\Delta S_m > 0$，因此 ΔG_m 的正负取决于 ΔH_m 的正负和大小。

极性高分子溶于极性溶剂中时，由于高分子与溶剂分子的强烈作用，溶解时放热，$\Delta H_m < 0$，则 $\Delta G_m < 0$，所以溶解自发进行。

非极性高分子溶解一般都是吸热过程，即 $\Delta H_m > 0$，故只有在 $|\Delta H_m| < T \cdot |\Delta S_m|$ 时才能满足式（3－1）的溶解条件，显然，升高温度 T 或减小 ΔH_m 都有利于降低 ΔG_m，使之小于 0，溶解可自发进行。

根据经典的 Hildebrand 溶度公式，混合热 ΔH_m 表示为：

$$\Delta H_m \backsimeq V_{1,2}\ (\delta_1 - \delta_2)^2 \varphi_1 \varphi_2 \qquad (3-2)$$

式（3－2）中：$V_{1,2}$ 为溶液的总体积，ml；δ 为溶度参数（solubility parameter），$(MPa)^{\frac{1}{2}}$；φ 为体积分数；下标 1 和 2 分别表示溶剂和溶质。此式只适用于非极性的溶质和溶剂的相互混合。

由式（3－2）可知，混合热 ΔH_m 是由于溶质和溶剂的溶度参数不等而引起的，ΔH_m 总是正值，如果溶质的溶度参数和溶剂的溶度参数越接近，则 ΔH_m 越小，越能满足自发的条件，则溶解越可能进行。一般 δ_1 和 δ_2 的差值不宜超过 ±1.5。

溶度参数数值等于内聚能密度的平方根，内聚能密度就是单位体积的内聚能。溶度参数是反映分子间作用力大小的一个参数。

$$\delta_1 = \left(\frac{\Delta E_1}{V_1}\right)^{\frac{1}{2}} \qquad \delta_2 = \left(\frac{\Delta E_2}{V_2}\right)^{\frac{1}{2}} \qquad (3-3)$$

式（3－3）中：ΔE 为内聚能，J；V 为体积，cm^3。

聚合物的溶度参数可用黏度法或用溶胀度法测定。黏度法是将聚合物溶解在各种溶度参数与聚合物相近的溶剂中，分别在同一浓度、同一温度下测

定这些聚合物溶液的特性黏度，因聚合物在良溶剂中舒展最好时特性黏度最大，故把特性黏度最大时所用的溶剂的 δ 值看作该聚合物的溶度参数。溶胀度法是在一定温度下，将交联度相同的高分子分别放在一系列溶度参数不同的溶剂中使其溶胀，测定平衡溶胀度，聚合物在溶剂中溶胀度不同，只有当溶剂的溶度参数与聚合物溶度参数相等时，溶胀最好，溶胀度最大。因此，可把溶胀度最大的溶剂所对应的溶度参数作为该聚合物的溶度参数。

表 3 -1 和表 3 -2 是一些高分子和溶剂的溶度参数。

表 3 -1　一些高分子的溶度参数

高分子名称	溶度参数 $(MPa)^{1/2}$	高分子名称	溶度参数 $(MPa)^{1/2}$
聚乙烯	16.2	聚乙烯醇	25.8 ~ 29.0
聚丙烯	16.6	聚醋酸乙烯酯	19.6
聚甲基丙烯酸甲酯	19.4	纤维素	32.1
聚碳酸酯	19.4	红细胞膜	21.1 ± 0.8
聚氯乙烯	19.8	生物膜	17.8 ± 2.1
二醋酸纤维素	22.3		

表 3 -2　一些溶剂的溶度参数

溶剂名称	溶度参数 $(MPa)^{1/2}$	溶剂名称	溶度参数 $(MPa)^{1/2}$
甲醇	29.6	水	47.8
乙醇	26.0	乙醚	15.1
1 - 丙醇	24.4	四氯化碳	17.6
2 - 丙醇	22.8	三氯甲烷	19.0
1 - 辛醇	23.3	二氯甲烷	19.8
醋酸乙酯	17.5	甲苯	18.2
醋酸异戊酯	18.5	二氧六环	20.4
正己烷	14.9	二甲基甲酰胺	24.5
正十六烷	16.4	甲酸	27.6
二硫化碳	20.4	醋酸	25.8
环己烷	16.8	油酸	15.6
苯	18.8	肉豆蔻酸异丙酯	17.4
甘油	36.2	异丙醇	23.8
丙酮	20.4	丙二醇	30.3
二甲基亚砜	26.6	二甲基甲酰胺	24.3
吡啶	23.3		

三、溶剂的选择

如何选择溶解高分子材料合适的溶剂是药物制剂中常遇到的问题，如制备薄膜包衣液或制备控释膜，如何来选择溶剂，应用何种不同性质的化合物来调节膜上孔隙的大小，药物、溶剂和高分子的相容性如何等，这就需要运用判断高分子溶解度及相容性的一般规律。这些规律对聚合物的溶剂选择具有一定的指导意义。

在实际选择溶剂时，除了遵循下述原则使聚合物能够溶解外，还要根据

使用目的、安全性、工艺要求、成本等多方面进行综合选择。例如成膜和薄膜包衣的溶剂，应选择挥发性溶剂，否则难以成为连续膜，而作增塑剂用的溶剂，则要求挥发性小，以便长期保留在聚合物中。仅就溶解性是否良好而言，聚合物的溶剂选择主要有以下3个原则：

1. 溶度参数相近原则

根据式（3-2），对于一般的非极性非晶态聚合物及弱极性物质，选择溶度参数与聚合物相近的溶剂，聚合物能很好地溶解。例如：天然橡胶［δ = 17.0 $(MPa)^{\frac{1}{2}}$］溶于甲苯［δ = 18.2 $(MPa)^{\frac{1}{2}}$］和四氯化碳［δ = 17.6 $(MPa)^{\frac{1}{2}}$］，而不溶于乙醇［δ = 26.0 $(MPa)^{\frac{1}{2}}$］。一般而言，聚合物与溶剂两者的溶度参数相差值在±1.5以内时常常可以溶解。所以可以用溶度参数δ作为选择溶剂的参考数据。在溶解聚合物时，有时使用混合溶剂，效果更好。对于混合溶剂的溶度参数$\delta_{混}$可由式（3-4）计算。

$$\delta_{混} = \varphi_1\delta_1 + \varphi_2\delta_2 \tag{3-4}$$

式（3-4）中：φ_1和φ_2分别为两种纯溶剂的体积分数；δ_1和δ_2分别为两种纯溶剂的溶度参数。

由此可以通过式（3-4）调节混合溶剂的溶度参数，使混合溶剂的溶度参数与聚合物相近，达到良好的溶解性能。例如，氯乙烯-乙酸乙烯酯共聚物的δ约为21.2，乙醚的δ为15.1，乙腈的δ为24.3，两者单独使用时均为不良溶剂，但用33%（体积分数）乙醚和67%（体积分数）乙腈混合，其混合溶剂的$\delta_{混}$为21.2，是良溶剂，以达到良好的溶解性能。

2. 极性相似相溶原则

这种原则就是极性大的聚合物溶于极性溶剂，非极性聚合物溶于非极性溶剂。对于非晶态极性聚合物不仅要求溶剂的溶度参数与聚合物相近，而且还要求溶剂的极性要与聚合物接近才能使之溶解，如聚乙烯醇是极性的，它可溶于水和乙醇中，而不溶于苯中。

3. 溶剂化原则

这种原则就是溶剂分子通过与聚合物分子链的相互作用即溶剂化作用把大分子链分开，发生溶胀直到溶解。

有时，溶度参数相近的聚合物-溶剂体系，不一定都能很好互溶，例如聚氯乙烯δ = 19.8 $(MPa)^{\frac{1}{2}}$和二氯甲烷δ = 19.8 $(MPa)^{\frac{1}{2}}$的溶度参数相等，但却不能互溶，前者只能溶于环己酮δ = 16.8 $(MPa)^{\frac{1}{2}}$，可用“溶剂化原则”来解释这些现象。溶剂化作用是溶剂与溶质相接触时，分子间产生相互作用力，此作用力大于溶质分子内聚力，从而使溶质分子分离，并溶于溶剂中。高分子按官能团可分为弱亲电子性高分子、给电子性高分子、强亲电子性高分子及氢键高分子（表3-3），同样溶剂按其极性不同也可分成弱亲电子性溶剂、给电子性溶剂、强亲电子性溶剂或强氢键溶剂三类（表3-4）。在溶剂与高分子的溶度参数相近时，亲电子性溶剂能和给电子性高分子进行“溶

剂化”而易于溶解；同理，给电子溶剂能和亲电子性高分子“溶剂化”而利于溶解。

表 3-3 一些高分子的极性分类

弱亲电子性高分子	给电子性高分子	强亲电子性高分子及氢键高分子
聚氯乙烯	聚碳酸酯	聚丙烯酸
聚乙烯	聚醚	聚丙烯腈
聚丙烯	聚酰胺	聚乙烯醇
聚四氟乙烯		

表 3-4 一些溶剂的极性分类

弱亲电子性溶剂	给电子性溶剂	强亲电子性溶剂或强氢键溶剂
正己烷	乙醚	2-乙基己醇
正辛烷	醋酸乙酯	己醇
环己烷	四氢呋喃	正丁醇
四氯化碳	丁酮	乙腈
甲苯	乙醛	乙醇
三氯甲烷	环已酮	乙酸
二氯甲烷	丙酮	甲酸
二氯乙烷	二氧六环	苯酚
二硫化碳	二甲基甲酰胺	水

溶剂化作用要求聚合物和溶剂一方是电子受体（广义的酸），一方是电子给体（广义的碱），二者相互作用产生溶剂化。在聚合物和溶剂体系中常见的电子受体和电子给体基团的强弱顺序为：

电子受体基团：

$$-SO_2OH > -COOH > C_6H_4OH \gg CHCN \gg CHNO_2 > -CHCl_2 \gg CHCl$$

电子给体基团：

$$-CH_2NH_2 > -C_6H_4NH_2 > -CON(CH_3)_2 > -CONH > \equiv PO_4 > -CH_2COCH_2- > -CH_2OCOCH_2- > -CH_2OCH_2-$$

如果聚合物中含有大量电子受体基团，则它能溶于含有电子给体基团的溶剂中，反之亦然。如硝化纤维中含有电子受体基团 $-ONO_2$，故可溶于丙酮、丁酮、醇和醚的混合溶剂中。

氢键实际上也是强烈的溶剂化作用的一种。在生成氢键时，混合热是负值（放热），所以有利于溶解的进行。

四、渗透性及透气性

高分子材料通过扩散和吸收过程，使气体或液体透过一个表面传递到另一表面渗出，从浓度高的一侧扩散到浓度低的一侧，这种现象称为渗透性（permeability）。气体分子渗透通过聚合物膜称为透气性（gas permeability）。渗透性不应与多孔性混淆，多孔性是指材料有极小连通孔的性质。渗透性及透气性均属高分子材料重要的物理性能，在聚合物的应用上有一定的意义，

特别是在高分子材料作为包装材料或药物传递装置的组件时，它有助于材料的正确使用。

液体或气体分子渗透过聚合物的过程首先是它们溶解在聚合物内，然后向低浓度方向扩散，最后从聚合物的另一侧逸出，因此，聚合物的渗透性和透气性与液体及气体在其内的溶解性有关。

当溶解性不大时，透过量遵循 Fick 第一定律。

聚合物的渗透性及透气性受聚合物的结构和物理状态影响较大。其主要因素有：

（1）温度　温度升高，高分子链运动激烈，增大分子透过的孔道，因此渗透性好。

（2）极性　透过物质与聚合物极性越相近，越易相容，越易透过。

（3）物质分子大小　分子直径大的透过性小。

（4）链的柔性　链的柔性增大，渗透性提高。结晶度越大，渗透性越小。交联使链段运动受阻，透气性降低。增塑剂提高分子链柔性，透过性增大。

影响聚合物渗透性的因素较多，可以通过各种方法来调节聚合物渗透性。在聚合物作为药物传递系统的组件时，渗透性的大小与药物释放速率直接相关，渗透性大，释药速率大，渗透性小，释药速率小。如乙烯－醋酸乙烯共聚物受玻璃化转变温度及结晶度的影响，材料的玻璃化转变温度降低，释药速率快，结晶度增大，释药速率减慢。因此，可根据聚合物渗透性的影响因素，采取适当方法，调节药物释放速率，使之满足应用要求。分子的对称性则有利于提高气密性，例如，丁基橡胶分子链中由于存在对称的甲基，其气密性在各种聚烯烃橡胶中最好，适用于药品包装容器密封用胶塞。

关于药物通过聚合物的扩散，详见本章第四节。

药用高分子薄膜具有不同的水蒸气透过性，以下按每 25μm 厚的膜，24h 水蒸气的透过量（$g/100cm^2$）的大小顺序列出：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），流延法制的聚氯乙烯（0.016～0.031），挤出法制的聚氯乙烯（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），聚乙烯涂层的赛璐玢（>0.002），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）。

第二节　聚合物的力学状态及高分子材料的力学性质

聚合物通过分子运动表现出不同物理状态或宏观性能。不同结构的聚合物，其分子运动方式不同而使材料显示不同的物理力学性能。即使相同结构的聚合物，由于外界环境如温度等造成的分子运动的差异，也可使材料表现

出完全不同的宏观性质。因此，通过对聚合物分子热运动规律的理解，了解聚合物的力学状态和转变以及影响因素，有助于掌握聚合物结构与性能的内在联系。对于合理选用药用高分子材料，确定药物制剂制备工艺条件以及设计材料等都具有非常重要的意义。

一、温度与力学状态

（一）高分子分子运动的特点

高分子结构的多重性使高分子的分子热运动更为复杂和多样化，其特点表现如下：

1. 运动单元的多重性

由于高分子的长链结构，相对分子质量很大又具有分散性，使得高分子的运动单元具有多重性。它可以是高分子链的整体运动，即像小分子一样，高分子链作为一个整体作质量中心的移动；也可以是链段的运动，即高分子链在保持其质量中心不变的情况下，一部分链段通过单键内旋转而相对于另一部分链段的运动；还可以是更小的运动单元如链节、支链、侧基的运动。另外，高分子运动单元的运动方式也具有多样性，即除了整个分子振动、转动和移动外，分子中的一部分还可以进行相对于其他部分的转动、移动和取向。整条分子链的移动是通过各链段的协同移动实现的。

2. 分子运动的时间依赖性

在一定温度和外场（力场、电场、磁场）作用下，物质从一种平衡状态通过分子运动而过渡到与外界环境相适应的新的平衡状态的过程称为松弛过程。聚合物相对分子质量大，分子内和分子间作用力很强，本体黏度大，从一种平衡状态通过分子运动过渡到新的平衡状态时，各种运动单元的运动均需克服内摩擦阻力，因而松弛过程一般比较漫长。各种聚合物由于运动单元大小不同，松弛时间往往不同，并且有可能差别很大，短的仅数秒，长的可以几天甚至几年。

3. 分子运动的温度依赖性

升高温度对分子运动具有双重作用：一是增加高分子热运动的动能，当热运动达到高分子的某一运动单元实现某种模式运动所需要克服的位垒时，就能激发该运动单元的这一模式的运动；二是使高分子物质的体积膨胀，增加了分子间的空隙（称为自由体积），当自由体积增加到与某种运动单元所需空间尺寸相配后，这一运动单元便开始自由运动。

高分子运动是一松弛过程，松弛过程的快慢即松弛时间与温度有关。温度升高，使松弛时间变短，温度降低，松弛时间延长，二者之间有定量的关系。

（二）力学状态

聚合物在不同温度下，采取不同的运动方式，使聚合物在宏观上具有不同的力学性能而呈现不同的力学状态。

图 3 -2 为非结晶态聚合物的温度 - 形变曲线。聚合物在其组成一定时，力学状态的转变主要与温度有关。在温度较低时，分子热运动的能量低，不足以克服主链内旋转的位垒而激发链段的运动，整个分子链和链段都不能运动，只有侧基、链节、短支链等小尺寸运动单元的运动及键长和键角的变化，处于“冻结”状态，相应的力学状态称之为玻璃态（glass state），见图 3 - 2 Ⅰ区，处于玻璃态的聚合物形变小，弹性模量大，质硬。随着温度上升，分子热运动加剧，当温度升高至某一温度（T_g）时，虽然整个高分子链的运动仍不可能，但分子热运动的能量已足以克服主链单键内旋的位垒，链段的运动被激发，链段可以通过主链中的单键的内旋转而不断改变构象，甚至可使部分链段产生滑移。在外力作用下，分子链可从卷曲构象变为伸展构象，在宏观上呈现很大的形变。一旦外力除去，分子链又可从伸展构象逐步恢复到熵值更大的卷曲构象，宏观上表现为弹性回缩，相应的力学状态称之为高弹态（high elastic state），见图 3 - 2 Ⅲ区。当温度进一步升高，链段运动更剧烈，当温度达到某一温度（T_f）时，整个大分子链通过链段的协同运动而发生相对位移，即开始塑性流动，完全变成黏性的流体，它在外力作用下产生很大的不可逆的形变，相应的力学状态称之为黏流态（viscous flow state），见图 3 - 2 Ⅴ区。

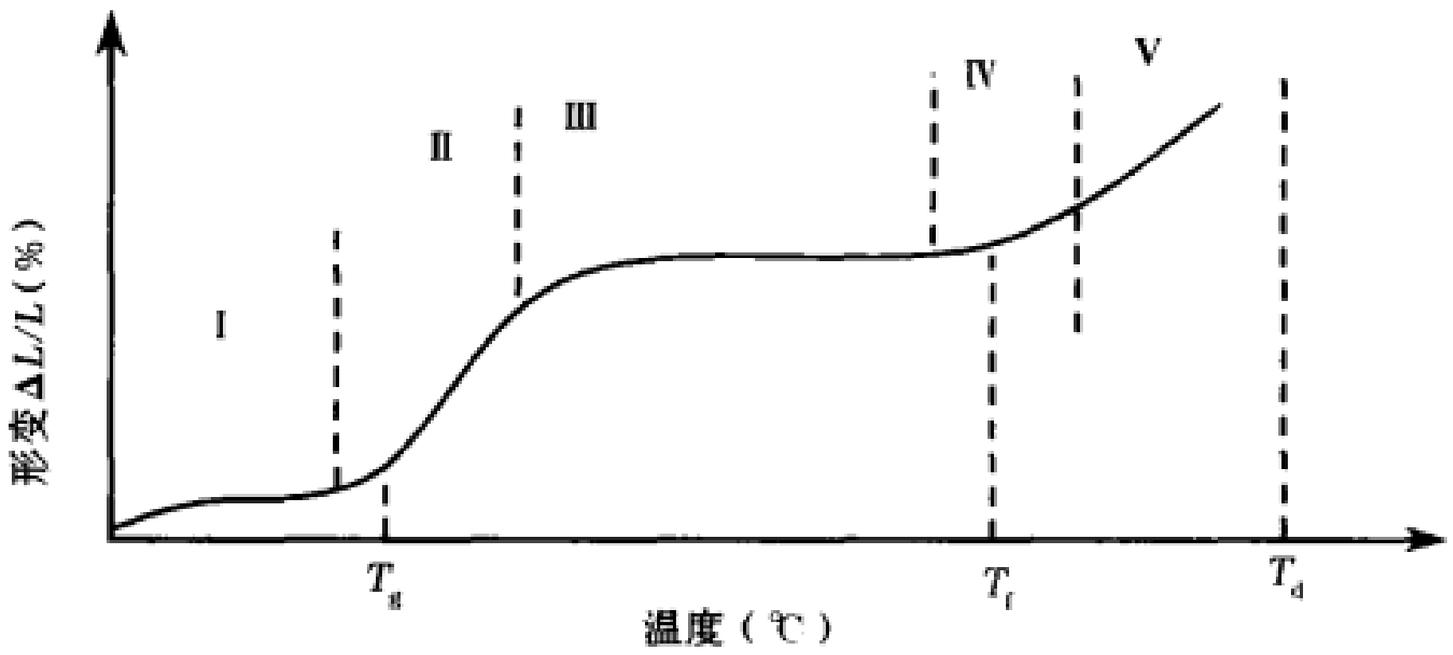


图 3 - 2　高分子的温度 - 形变曲线

T_g - 玻璃化转变温度；T_f - 黏流温度；T_d - 分解温度；

Ⅰ - 玻璃态；Ⅱ - 玻璃化转变区；Ⅲ - 高弹态；Ⅳ - 黏流转变区；Ⅴ - 黏流态

玻璃态、高弹态、黏流态是一般非结晶态线形聚合物所共有的，称为力学三 S 态。线形非结晶聚合物的力学状态及转变温度与聚合物的相对分子质量有关，如图 3 - 3 所示，当相对分子质量较低时，链段运动与整个分子的运动相当，T_g与 T_f重合，无高弹态。当相对分子质量增大，出现高弹态与黏流态之间的过渡区，随着相对分子质量增大而变宽。对于网状聚合物，由于分子链间有机化学键交联而不能发生相对位移，但链段仍可运动，所以只出现高弹态而无黏流态。

聚合物的三种力学状态，不仅在恒定外力下随着温度的变化可表现出来，而且在同一温度下，由于作用力的速率不同，也能表现出来。

完全结晶高聚物，因分子链排列规整且紧密，妨碍链的运动，因此完全结晶高聚物无高弹态。对于结晶聚合物，通常结晶区和非结晶区共存。非结晶部分也有上述非结晶态聚合物的力学三态的转变，只不过其宏观表现随结晶度的不同而不同，其力学状态的表现与结晶度及相对分子质量有密切的关系。

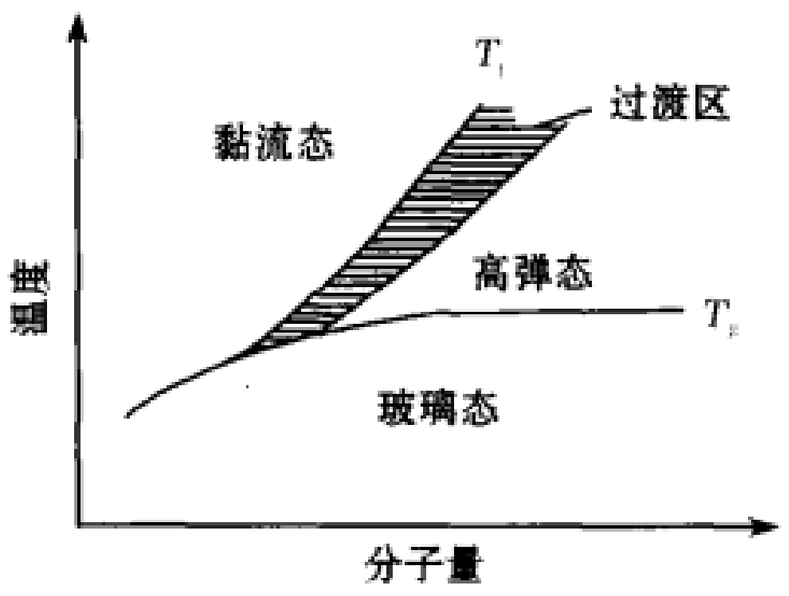


图 3－3　非结晶聚合物的力学状态与相对分子质量及温度的关系

（三）热转变

无定型聚合物（包括非结晶态聚合物和结晶性聚合物中的非结晶部分）玻璃态与高弹态之间的转变，称为玻璃化转变（glass transition），它对应于链段运动的“冻结”与“解冻”以及分子链构象的变化，对应的转变温度称为玻璃化转变温度（glass transition temperature），以 T_g 表示。它与软化温度相接近，由于聚合物相对分子质量的多分散性，玻璃化转变温度通常不是一个急剧的转折点，而存在一个温度范围。在玻璃化转变前后，聚合物的许多物理性质，如模量、比容、比热容、热导率、膨胀系数、折射率、介电常数等都发生急剧变化。根据所测量的物理性质不同，玻璃化转变温度的测定方法大致可分为体积变化法、热力学性质变化法、力学性质变化法和电磁效应法等四类。下面介绍其中最常用的两种测定方法。

1. 膨胀计法

这是利用聚合物在玻璃化转变时，比体积（比容）发生突变的一种方法。使用膨胀计测量聚合物的比容随温度的变化速率，其转折点处的温度即为玻璃化转变温度，如图 3－4 所示。

2. 差热分析（DTA）和差示扫描量热（DSC）法

DTA 和 DSC 是利用聚合物的热力学性质如比容随温度变化在玻璃化转变时出现转折或突变来测定玻璃化转变温度的。DTA 的基本原理是将聚合物样品和热惰性参比物如（如 $\alpha-Al_2O_3$）在等速升温的条件下同时加热，参比物热力学性质无变化，而样品在玻璃化转变时比热容发生变化，

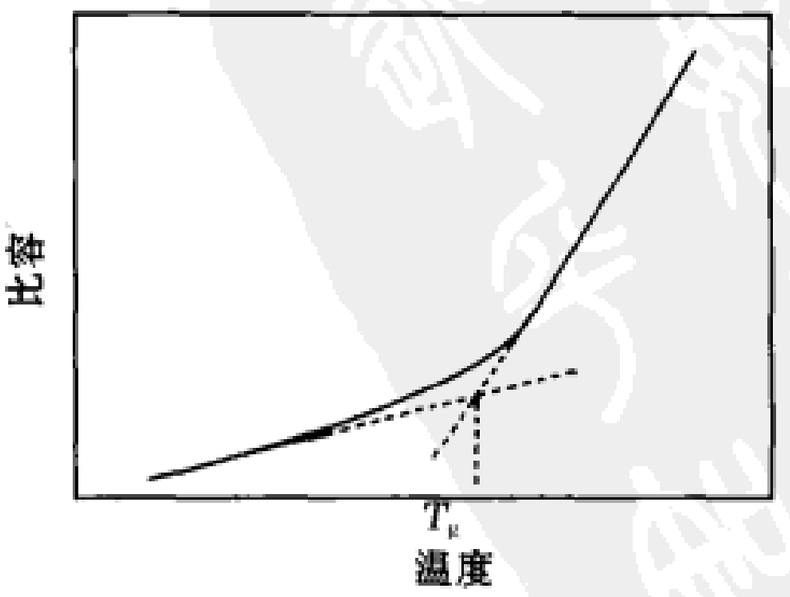


图 3－4　聚合物的比容与温度的关系曲线

这样便会引起聚合物样品和惰性参比物之间产生温度差 ΔT，连续测定试样与参比物的温度差 ΔT，以 ΔT 对温度 T 作图得一条差热曲线，曲线上出现一台阶，台阶处所对应的温度即为玻璃化转变温度，如图 3－5（a）所示。

DSC 是在 DTA 的基础上，利用热量补偿器，在试样或参比物的一侧加补偿热量，以保证聚合物样品与参比物的温度差 ΔT 保持为零。记录两者之间保持零温差所需功率（放热或吸热量）随温度变化，便可确定聚合物的玻璃化转变温度，如图 3－5（b）所示。与 DTA 相比，DSC 具有更高的灵敏度、分辨率及可定量特征。

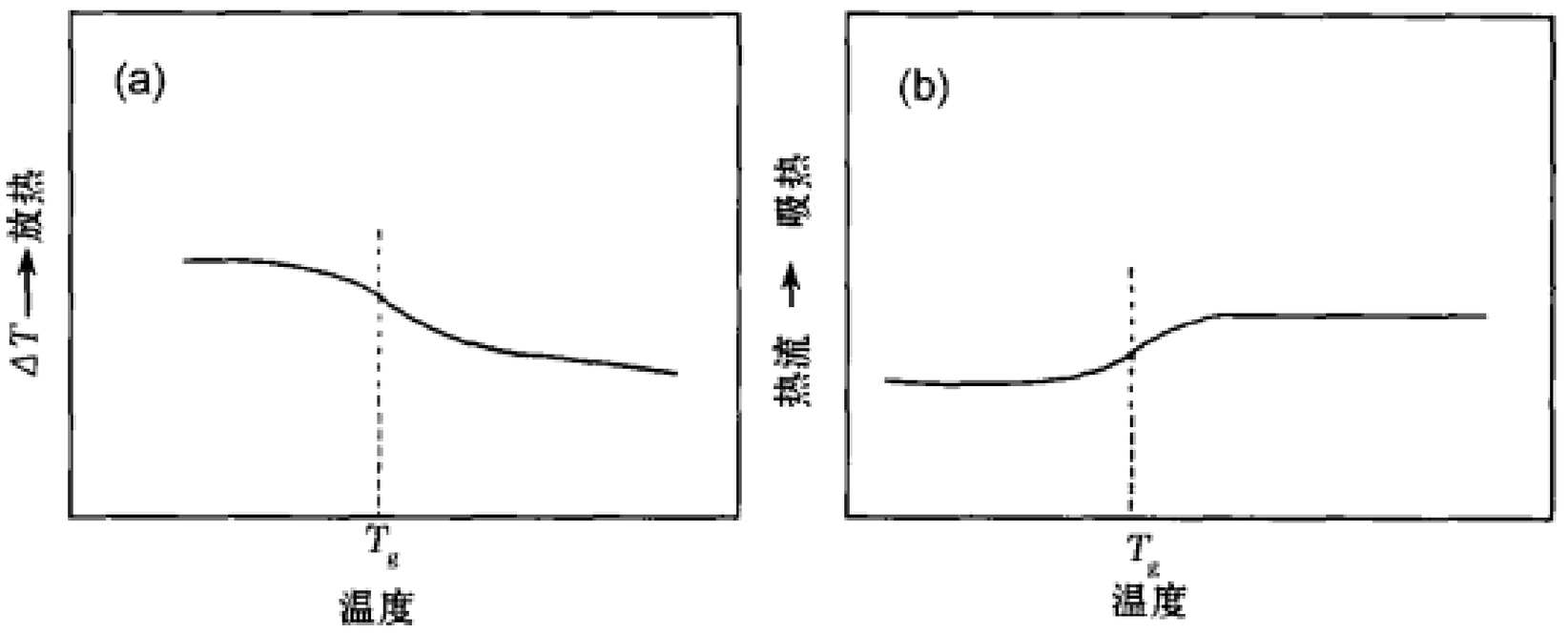


图 3－5　DTA 和 DSC 法测定聚合物的玻璃化转变温度

玻璃化转变应对应于聚合物链段运动的“冻结”或“解冻”过程，而链段运动是通过主链的单键内旋来实现的。因此，凡是能影响高分子链柔性的因素，都对聚合物的 T_g 有影响。

（1）聚合物结构

①主链结构　高分子链的柔性来源于主链单键的内旋转，饱和聚合物主链的单键内旋转位垒较小，T_g 较低，如果没有极性侧基取代则其 T_g 就更低。当主链中引入苯基、联苯基、萘基等芳杂环后，主链上可进行内旋转的单键比例相对减少，分子刚性增大，T_g 则增高。

含有共轭双键的聚合物如聚乙炔，由于分子链不能内旋转，所以呈现极大的刚性，T_g 很高。相反，主链含孤立双键或叁键的聚合物中，虽然双键或叁键本身不能旋转，但使其相邻的单键由于空间位阻变小而更容易旋转，因此相应聚合物的 T_g 都较低，天然橡胶（$T_g = -73℃$）和合成橡胶（如聚乙丁烯，$T_g = -95℃$）的分子链都属于这种结构。

②侧基结构　侧基的柔顺性、极性、体积以及对称性均影响聚合物的 T_g。柔顺性侧基的存在相当于对聚合物起了增塑作用，柔顺性侧基越大，聚合物的 T_g 下降越多。如表 3－5 聚甲基丙烯酸酯类的侧基增大使 T_g 下降。

表 3－5　聚甲基丙烯酸酯中正酯基碳原子数 n 对 T_g 的影响

n	1	2	3	4	6	8	12	18
T_g，℃	105	65	35	21	－5	－20	－65	－100

刚性侧基则应该从空间位阻效应考虑，取代基体积越大位阻越大，分子链内旋转受阻程度加强，T_g将升高。

对于多取代聚合物，需考虑取代基的对称性。例如双取代基聚合物，对称取代基时主链单键的内旋转位垒反而比单取代小，分子链内的动态柔顺性较好，因而T_g下降。不对称双取代，其空间位阻增加，T_g则升高。例如聚甲基丙烯酸甲酯的T_g（105℃）比聚丙烯酸甲酯的T_g（3℃）要高。

（2）分子间相互作用力　聚合物间若存在极性基团或氢键的相互作用，则使链段运动困难，T_g升高。侧基的极性越强，分子间相互作用力越大，T_g越高。增加分子链上极性基团的数量也能提高聚合物的T_g，但当极性基的数量超过一定值后，由于极性基团间的静电排斥力超过吸引力，反而导致分子间距离增大，T_g下降。

分子间氢键可使T_g显著升高。如聚丙烯酸由于氢键的相互作用，其T_g为104℃，而聚丙烯酸甲酯的T_g仅为3℃。

（3）交联　一般来说，轻度交联由于交联点密度很小而不影响分子链段的运动，对T_g的影响很小。随着交联点密度的增加，相邻交联点间网链的平均链长变小，链段运动受束程度增加，T_g将逐渐升高。

（4）相对分子质量　随着相对分子质量的增加，T_g逐渐升高，特别是当相对分子质量较低时，这种影响更为明显。当相对分子质量超过一定程度以后，T_g随着相对分子质量的增加就不明显，而趋于恒定。相对分子质量对T_g的影响可归结为端基效应，处于分子链末端的链段比中间的链段受到的限制要小，活动能力更大，或者说末端链段周围的自由体积比链中间的大。相对分子质量的降低使端基的相对含量增加，自由体积增大则T_g降低，因此T_g随相对分子质量的增加而上升，当相对分子质量增大到一定程度后，链段的影响可以忽略，T_g与相对分子质量也就无关。

（5）共聚、增塑、共混

①共聚　无规共聚物由于各组分的序列长度都很短，因此只能有一个T_g，其大小通常在单体各自均聚物的T_g之间。因此可以通过共聚物单体的配比来连续改变共聚物的T_g。对T_g较低组分的引入，其作用与增塑相似，相对于外加增塑剂的情况把共聚引起的增塑作用称为内增塑作用。

接枝和嵌段共聚物是否存在两个T_g，则取决于两组分的相容性。当两组分能够达到热力学相容时，则可形成均相材料，只有一个T_g，若不能相容，则发生分离，形成两个体系，各有一个T_g，其值接近但又不完全等于各组分均聚物的T_g。

②增塑　增塑剂的加入对T_g的影响相当显著。T_g较高的聚合物，在加入增塑剂后，可使T_g明显地下降。增塑剂主要是改变聚合物分子链间的相互作用，而共聚作用的突出特点是改变聚合物分子链的化学结构。因此，增塑对降低T_g比共聚更为有效，共聚降低熔点比增塑剂更为有效。

③共混　共混聚合物的T_g基本上由共聚混合物的相容性决定。如果两种

聚合物 A 和聚合物 B 热力学互容，则它们的共聚物呈单相结构，具有一个介于两种聚合物的玻璃化转化温度之间的 T_g。如果两种聚合物是部分相容的，体系中将存在富 A 相和富 B 相，这时存在两个 T_g，分别对应于富 A 相和富 B 相的玻璃化转变，两个 T_g的数值与均聚物相比更为靠近。不相容的共混体系表现出两个 T_g，分别对应于两种聚合物各自的 T_g。

（6）外界条件的影响

①升温速度　由于玻璃化转变不是热力学的平衡过程，而是与实验时间标尺有关的松弛行为。提升降温速率将使测量得到的 T_g值升高。在 T_g以上，随着温度的降低，聚合物体积收缩，自由体积也逐渐减小，同时体系黏度增大。冷却速度越快，聚合物越早出现类似自由体积冻结状态，所得 T_g越高。

②外力作用的速度或频率　外力作用的速度或频率的不同将引起 T_g的移动。提高动态实验频率将使测量的 T_g值升高。因而，用动态方法测量的 T_g通常要比静态的膨胀计法测得的 T_g高。

玻璃化转变温度与高分子材料的使用性能有密切关系，它是聚合物使用时耐热性的重要指标。如塑料应处于玻璃态，T_g是非晶态塑料使用的上限温度；而对于橡胶，应处于高弹态，T_g则是它使用的下限温度。

聚合物熔体流动性可以用剪切黏度和熔融指数（melt index，MI）来表征。在一定温度下，熔融状态的聚合物在一定负荷下，单位时间内经特定毛细管孔挤出的重量［用定温下 10min 内熔体从毛细管孔挤出重量（g）来表示］称熔融指数，它是聚合物流动性的一种量度。熔融指数越大，流动性越大，黏度就越小。

相对分子质量较高的聚合物，有较大的流动阻力，黏度较大，熔融指数较低，比相对分子质量较低的聚合物容易缠结。反之，相对分子质量低的聚合物流动的阻力较小，黏度较小，熔融指数较大，故还可根据熔融指数衡量同一类型聚合物的相对分子质量大小。

二、药物制剂中高分子材料的主要力学性能

材料是指具有满足指定工作条件下使用要求的形态和物理性状的物质。高分子材料是以聚合物为基本组分，大多情况下同时还含有各种添加剂的材料。如加入填料、增塑剂、稳定剂等，以期获得具有实用价值和经济价值的材料或改善其成型加工的性能。

聚合物作为材料可因用途不同，有不同的性能要求，如力学性能、电学性能、光学性能，但对大多数高分子材料，力学性能是其最重要的性能。材料的力学性能是指外加作用力与形变及破坏的关系。如材料的弹性模量、拉伸强度、压缩强度、冲击强度、屈服强度等。聚合物的结构特性决定了高分子材料的力学性能。

本部分主要对与固体剂型加工有关的聚合物的几种主要力学性质作一简介。

（一）弹性模量

材料在受外力作用而又不产生惯性移动时，物体对相应外力所产生的形变称为应变（strain）。材料宏观变形时，其内部产生与外力相抗衡的力，称为应力（stress）。材料受力方式不同，发生形变方式也不同，对于各向同性材料有三种类型：①简单拉伸；②简单剪切；③均匀压缩。图 3－6 是几种聚合物拉伸时典型的应力－应变曲线。

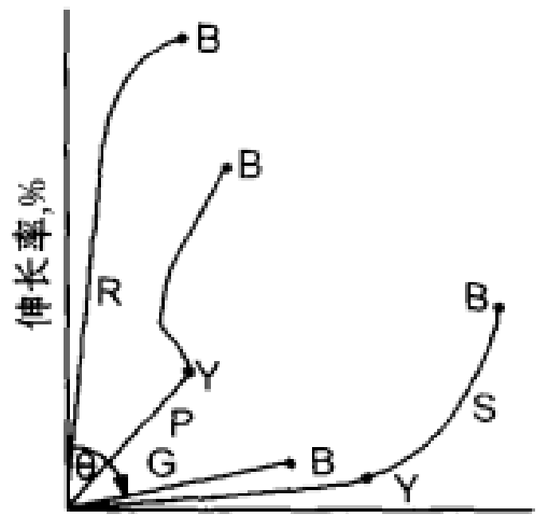


图 3－6　应力－应变曲线

R－橡皮；P－聚乙烯；G－玻璃；S－钢

聚合物的机械行为可以由拉伸时应力－应变曲线来表征。图 3－6 是典型的应力－应变曲线，在曲线的初始段是直线，表明它遵守虎克定律。弹性模量为θ 角的正切，Y 点为弹性极限，Y 点以后就是蠕变过程，B 点为断裂点。

对于理想的弹性固体，应力 σ 与应变 ε 成正比，即服从虎克定律。按虎克定律：

$$E = \left[\frac{\sigma}{\varepsilon}\right]_{\varepsilon \to 0} = \left[\frac{F/A_0}{\Delta l/l_0}\right]_{\Delta l \to 0} \qquad (3-5)$$

式（3－5）中：E 为比例常数，称为弹性模量（modulus of elasticity），或杨氏模量（Young's modulus），简称模量；A_0是表面积；F 是不断在改变的力；Δl 为系统厚度的改变值；l_0是系统原有厚度。如聚乙烯的 E 值为 2×10^9，含 20% 的明胶胶冻的 E 值为 2×10^6。

在进行理论分析之前，做如下重要的假设：被研究的系统的体积大小已知而且由均匀的单一材料所组成。并假设上述的简单的关系式不能被应用来分析多组分的结合体（如聚合物的微球和黏液或黏膜之间的结合等）。

可见弹性模量是单位应变所需应力的大小，是材料刚度的表征。模量越大，越不易变形。

聚合物的弹性模量的高低取决于其链段运动的难易程度，而链段运动的难易程度与温度密切相关，因此聚合物的模量受温度的影响显著。

（二）硬度和强度

硬度（hardness）是衡量材料表面抵抗机械压力的一种指标。药用高分子材料的硬度常用压痕测定仪压头施加的负载除以当穿入停止时压头下面积的比值表示，其单位为 Pa（常用 MPa），薄膜包衣中常用贝氏硬度（Brinell hardness）或迈氏硬度（Meyer hardness）来量化。硬度的大小与材料的拉伸强度和弹性模量有关，有时可用其作为弹性模量和拉伸强度的一种近似估计。测定硬度的方法很多，具体方法请参阅有关专著。

当材料所受的外力超过材料的承受能力时，材料就会发生破坏。力学强度是衡量材料抵抗外力破坏的能力，是指在一定条件下材料所承受的最大应力。

在药剂加工过程中常见的强度有：

（1）拉伸强度（tensile strength）　也称抗张强度，是在规定的温度、湿度和加载速度下，在标准试样上沿轴向施加拉伸力直到试样被拉断为止，试样断裂前所承受的最大载荷 P 与试样截面积之比称为拉伸强度。

（2）弯曲强度（bending strength）　在规定的条件下对试样施加静弯曲力矩，取直到试样折断为止的最大载荷 P，按式（3-6）计算弯曲强度 σ_f。

$$\sigma_f = 1.5\frac{Pl_0}{bd^2} \tag{3-6}$$

式（3-6）中：l_0，b，d 分别为试样的长、宽、厚。

（3）冲击强度（impact strength）　也称抗冲强度，为试样受冲击载荷而破裂时单位面积所吸收的能量，它是衡量材料韧性的一种强度指标。

在各种实际应用中，强度是材料力学的重要指标。作为包装材料、药物传递系统或给药装置的聚合物，强度也是重要的指标。机械强度除了用断裂时所承受压力的大小来表示外，还应充分考虑应力作用的时间和断裂时的形变值。

影响聚合物实际强度的因素有很多，主要有：

①聚合物的化学结构　如氢键、极性基团、交联、结晶、取向都可提高强度。

②聚合物的相对分子质量　在一定范围内相对分子质量增加，强度增加。

③应力集中　如高分子制品的微小裂缝、切口、空穴等能引起应力集中，使制品中的局部破裂扩大，进而断裂。

④温度　温度改变，强度也变化。

⑤外力作用速度　处于 T_g 以上的线型聚合物，快速受力时比慢速受力时强度要大。

⑥外力作用时间　外力作用时间越长，断裂所需的应力越小。

⑦增塑剂　增塑剂减小高分子链间的作用力，因而降低强度。

⑧填料　影响复杂，在薄膜包衣时，加入适量滑石粉作为填料，能提高强度。

⑨机械加工等外界因素。

（三）黏弹性

黏弹性（viscoelasticity）是高分子材料的另一重要性质，是指聚合物既有黏性又有弹性的性质，实质是聚合物的力学松弛行为，在玻璃化转变温度以上（通常 $T_g \sim T_g + 30℃$），非晶态线型聚合物的黏弹性表现得最为明显。

理想的黏流体受到外力作用后，形变随时间线性发展；理想的弹性体受到外力后，瞬时达到平衡形变，形变与时间无关；聚合物的形变是时间的函数，但不构成正比线性关系，而是介于理想弹性体和理想黏性体之间。高分子材料常被称为黏弹性材料，黏弹性在应力—应变曲线上，相当于弹性极限到（或超过）屈服点的曲线。

黏弹性的主要表现有：蠕变、应力松弛、内耗等。

1. 蠕变

在一定温度，一定应力作用下，材料的形变随时间的延长而增加的现象称为蠕变（creep）。一切聚合物在形变时都有蠕变现象，蠕变和应力松弛一样，都是因为分子间的黏性阻力使形变和应力达到平衡需要一段时间，因此，蠕变是松弛现象的另一表现形式。对于线型聚合物，形变可无限发展且不能完全回复，保留一定的永久形变；对交联聚合物，形变可达到一个平衡值。蠕变过程曲线如图 3 -7 所示。

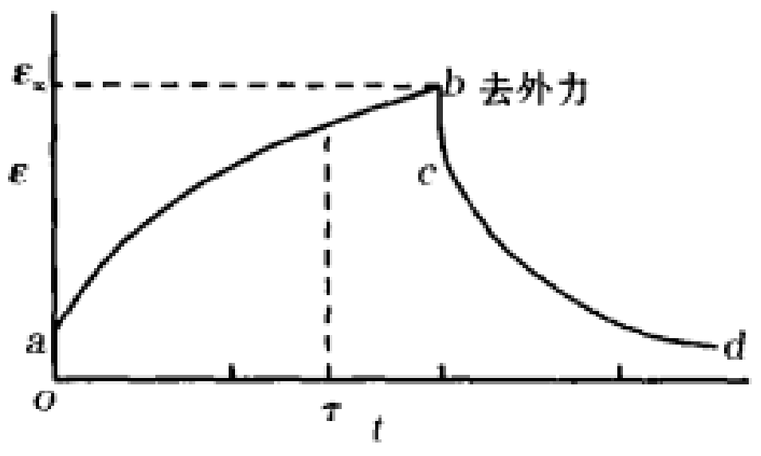


图 3 -7 蠕变示意图

ε -形变；t -时间；ε_∞ -形变最大值；τ -推迟时间；oab -加外力时情况；b -去掉外力；bcd -形变恢复情况

蠕变行为可用下列关系式描述

$$\varepsilon = \varepsilon_\infty (1 - e^{\frac{t}{\tau}}) \tag{3-7}$$

式（3 -7）中：ε 为应变；ε_∞ 为时间到∞时的应变；τ 为松弛时间。

蠕变还常用蠕变柔量（creep compliance，C）来描述：

$$C = \frac{1}{E} = \frac{\varepsilon}{\sigma} \tag{3-8}$$

式（3 -8）中：C 为蠕变柔量，又称柔性，单位应力引起的形变；E 为材料抵抗形变的能力，即单位形变所需的应力。

蠕变是一种复杂的分子运动行为。聚合物的结构、环境温度及作用力大小等都影响蠕变过程，其中分子链的柔性影响最大。

2. 应力松弛

在恒定温度和应变保持不变的情况下，聚合物的内应力随时间延长而逐渐衰减的现象称为应力松弛（stress relaxation）。简单的应力松弛可用下列指数式来描述：

$$\sigma = \sigma_0 e^{-\frac{t}{\tau}} \tag{3-9}$$

式（3 -9）中：σ 为 t 时刻的应力；σ_0 为起始应力；τ 为松弛时间。

3. 内耗

当应力的变化和形变的变化相一致时，没有滞后现象，每次形变所做的功等于恢复原状时获得的功，没有功的消耗。如果形变的变化落后于应力的变化，发生滞后损耗现象（hysteresis loss），则每一循环变化要消耗功，称为内耗（internal loss）。

聚合物的内耗大小与聚合物本身的结构有关，同时还受温度的影响。

第三节　药物通过聚合物的扩散

一、药物通过聚合物的传质过程

在药物制剂中，药物通过聚合物的扩散简要来说有两类模型：一类是贮库装置，另一类是骨架装置。药物一般是溶解或分散在装置中。药物由装置的扩散过程有以下几个步骤：

①药物溶出并进入周围的聚合物或孔隙。

②由于存在浓度梯度，药物分子扩散通过聚合物屏障。

③药物由聚合物解吸附。

④药物扩散进入体液或介质。

药物在聚合物中的扩散性必须具有所期望的通透速度，因此，理解药物在聚合物中的扩散以及药物通过聚合物转运的机制在药物的释放研究中至关重要。在一般情况下，转运机制确定溶质的扩散类型，而溶质分子大小和聚合物的结构制约着溶质的扩散系数，从而控制了溶质的释放速度。在药物制剂中，药物的释放过程是分子扩散，很少由于对流所产生。

（一）Fick 扩散

药物分子通过聚合物的扩散，可用 Fick 第一定律来描述：

$$J = -D\frac{dC}{dx} \tag{3-10}$$

式（3-10）中：J 为溶质流量，mol/（$cm^2 \cdot s$）；C 为溶质浓度，mol/cm^3；x 为垂直于有效扩散面积的位移，cm；D 为溶质扩散系数，cm^2/s（在通常情况下，D 被看作常量，但实际上扩散系数是可人为控制的参数，改变聚合物的结构，D 值可改变。另外，药物浓度、温度、溶剂性质、药物的化学性质都能影响 D 值）；负号表示扩散方向，即药物分子扩散朝浓度降低的方向进行。

Fick 第一定律给出稳态扩散的药物流量，在非稳态流动时，可用 Fick 第二定律来描述。

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \tag{3-11}$$

式（3-11）表示在扩散场中的任一固定容积单位中，药物浓度在一固定方向 x 的改变。

1. 药物通过聚合物薄膜的扩散

在药剂学的实际应用中，药物通过薄膜的扩散常见的有胶囊壁扩散、聚合物包衣层扩散，药物与聚合物之间的亲和力、聚合物的结晶度对药物的扩散性影响甚为显著。固体聚合物的晶区是大多数药物分子不可穿透的屏障，

扩散分子必须绕过它，晶区分子所占的百分比越大，分子的运动越慢。在无孔固体聚合物中扩散，自然是更为困难的过程，需要移动聚合物链才能使药物分子通过。对于无孔隙的固体聚合物薄膜来说，由于聚合物两侧的浓度差很大，在很长的释放时间内，其差值几乎是常数，如果 J 和 D 为常数，将式（3－11）在膜厚度为 h 的范围内积分，可得下式：

$$J = \frac{DK}{h}\Delta C \tag{3-12}$$

式（3－12）中：ΔC 为薄膜两侧的溶质浓度差，mg/cm^3；K 为溶质分配系数；DK/h 为溶质通透系数（P），cm/s（常用它来评价药物通过聚合物的渗透性能）。

$$K = \frac{\text{溶质在聚合物薄膜中的浓度}}{\text{溶质在溶出介质中的浓度}} \tag{3-13}$$

由式（3－13）可知，D、K 值越大，则 P 值越大，故选择聚合物时，应注意药物与聚合物在热力学上的相容性，否则药物是很难通过聚合物薄膜扩散的。

式（3－13）的意义很明显，药物通过聚合物薄膜的释放，应呈零级，因为 ΔC、D、K 和 h 皆为常数。

2. 药物通过聚合物骨架的扩散

对于分散于疏水性骨架（matrix）中的药物扩散，根据质量平衡原理，Higuchi作了如下的数学处理，其原理见图3－8。

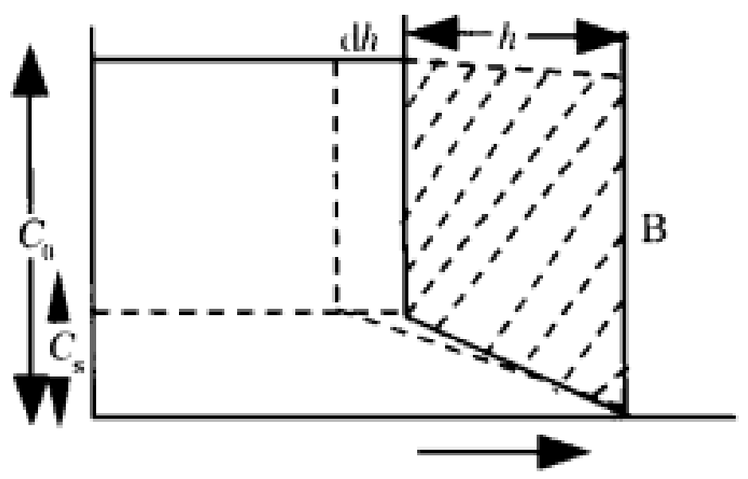


图3－8 药物在骨架中扩散模型

C_0—初始载药量；C_s—药物在聚合物骨架中的饱和溶解度；h—药物分子扩散路径；B—漏槽

根据图3－8，前沿扩散路径移动 dh，则扩散的药物量改变 dM，则有：

$$dM = C_0 dh - \frac{C_s}{2}dh = \left(C_0 - \frac{C_s}{2}\right)dh \tag{3-14}$$

式（3－14）中：M 为单位面积扩散出的药物量，mg/cm^2；C_0 为初始载药量，mg/cm^3；C_s 为药物在聚合物骨架中的饱和溶解度，mg/cm^3；h 为药物分子扩散路径，cm。

根据 Fick 定律：

$$dM = \frac{DC_s}{h}dt \tag{3-15}$$

合并式（3－14）和式（3－15），得：

$$h\,dh = \frac{DC_s}{\left(C_0 - \frac{1}{2}C_s\right)}dt \tag{3-16}$$

积分得：

$$h = \left(\frac{2DC_s t}{C_0 - \frac{1}{2}C_s} \right)^{\frac{1}{2}} \tag{3-17}$$

将式（3-17）代入式（3-15），积分得：

$$M = \left[C_s D \left(2C_0 - C_s \right) t \right]^{\frac{1}{2}} \tag{3-18}$$

一般情况下，$C_0 \gg C_s$，故

$$M = \left[2C_s D C_0 t \right]^{\frac{1}{2}} \tag{3-19}$$

说明药物由聚合物骨架释放量与 $t^{1/2}$ 呈线性关系。

对多孔道的骨架来说（图3-9），Higuchi 用下述方程来表达：

$$M = \left[C_s D_s \frac{\varepsilon}{\tau} \left(2C_0 - \varepsilon C_s \right) t \right]^{\frac{1}{2}} \tag{3-20}$$

式（3-20）中：C_s为药物在释放介质中的溶解度，mg/cm^3；D_s为药物在释放介质中的扩散系数，cm^2/s；t 为任意时间，s；ε 为骨架的孔隙率；τ 为曲折因子；M 为单位面积扩散的药物量，mg/cm^2；C_0 为药物在骨架内单位体积的药量，mg/cm^3。

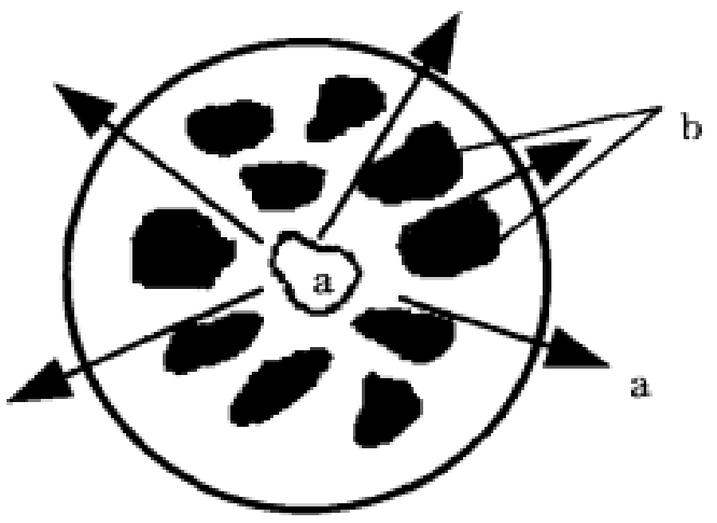


图3-9　药物由多孔道聚合物骨架的释放示意图

a－药物；b－聚合物骨架

由式（3-20）可见，孔隙率越大，释放越快，曲折因子越大，则分子扩散路径越长，M 越小。

对于亲水性骨架来说，式（3-20）不太适用，亲水性骨架中由于水的进入，骨架膨化，药物则由饱和溶液通过凝胶层扩散。有关亲水性骨架的释放，最近的研究引入了非 Fick 扩散的机制。

（二）非 Fick 扩散

由上可知，聚合物的结构特性可能影响药物通过聚合物的扩散系数，但不会改变扩散机制（Fick 扩散）。聚合物的松弛特性，对溶质通过聚合物的扩散机制可产生很大影响，如当溶剂（水）穿透一种原本是玻璃态的亲水性聚合物时，聚合物－水界面可出现一个膨胀层，此时大分子链的松弛可影响药物的扩散释放。如将一个未溶胀的玻璃态水凝胶聚合物放入可溶胀介质中，首先，溶剂分子渗入聚合物骨架，玻璃态聚合物开始溶胀，溶胀部分的聚合物由于玻璃化转变温度的降低（如 T_g低于溶胀介质温度时），转变成高弹态，未溶胀部分仍为玻璃态。此时溶胀具有两个界面：一个是处于玻璃态与高弹态之间的界面，称为溶胀界面，其以速度 v 向玻璃态区移动；另一界面是处于溶胀的高弹态与溶胀介质（即溶剂）之间的界面，它向外移动，从平面几何角度而言，玻璃态区限制了溶胀只能朝一个方向进行，即向内溶胀，这种

限制在玻璃态区内产生了一个压缩应力而在高弹态区产生了拉伸张力，一旦这两个溶胀界面会合，玻璃态区将完全消失，聚合物将转变成高弹态，此时溶胀限制因素消失，溶胀则向三维方向进行。

如载有药物的玻璃态聚合物与水溶液相接触时，由于溶胀作用，分散于聚合物中的药物开始向外扩散出来，因此药物的释放同时有两个速度过程：水扩散进入聚合物过程和链的松弛过程。随着聚合物骨架的继续溶胀，药物不断扩散出来，药物释放的总速率由聚合物网络的溶胀速率所控制，即药物释放速率与时间的关系决定于水的扩散速率及大分子链松弛速率。

药物扩散与聚合物松弛时间的相对重要性可用德博拉数（Deborah number，De）来表示，De 定义为特性松弛时间（τ）与溶剂的特性扩散时间（t）的比值。

$$De = \frac{\tau}{t} \tag{3-21}$$

$$t = \frac{L^2}{D_w} \tag{3-22}$$

式（3-22）中：L 为控释装置的特性长度；D_w为水的扩散系数。

当 De≪1，分子是在一种黏流态的混合体系中扩散，聚合物结构变化瞬间发生，所以可以用具有强烈依赖浓度的扩散方程来描述。当 De≫1 溶剂分子是在一种具有弹性特性的介质中做扩散运动，因此，在扩散过程中聚合物结构不变，通常用扩散系数与浓度无关的经典扩散方程来分析，也称为低于 T_g 的 Fick 扩散。当分子通透速度取决于聚合物溶胀速度时，De≈1，分子是在一种黏弹态的体系中扩散，溶剂扩散到聚合物中，聚合物链不立即发生重排，因为松弛对扩散过程有影响，从而导致在渗透和迁移的非 Fick 扩散。至今尚无一个普遍适用的理论能描述这种在黏弹态中的扩散迁移；松弛与扩散双重作用导致一种复杂的转运行为，文献上称之为非 Fick 扩散。药物从这些聚合物中的释放是不符合 Fick 定律的，已有很多这方面的报道，在本章第五节的水凝胶部分另有叙述，但其具体应用还处于萌芽阶段。

另外，现在多人使用自由体积（Yasuda 等人提出）的理论来解析溶剂率与膜扩散的关系，这一理论认为溶质透过膜时要找到比溶质本身体积大的空隙的几率，将膜中的溶质的扩散现象与自由体积关联起来，这一理论假定：①膜中的高分子链与溶剂能任意混合，膜中产生的空隙大小位置不规整。②不考虑高分子链或溶剂以及溶剂之间的相互作用。③溶质只有通过比自身大的空隙时才能经膜扩散。④溶质能扩散的自由体积大小与膜中溶剂的自由体积大小相同。用下式来表示膜中溶质的扩散系数与膜含溶剂（水）率的关系。

$$\frac{D_m}{D_w} = \psi\ (q)\ \exp\left[-B\left(\frac{q}{V_w}\right)\left(\frac{1}{H}-1\right)\right] \tag{3-23}$$

式(3-23)中：q 是溶质的截面积；ψ（q）是截面积在 q 以上的空隙存在的几率；B 为比例常数；V_w为自由体积，由于溶质在凝胶膜内的扩散系数 D_m

与在水中的扩散系数 D_w 之比与膜含溶剂（水）率 H 成正比。因此，凝胶的含溶剂率（溶胀度）越大，溶质透过性也就越大。

二、扩散系数

当药物由剂型内向外扩散释放时，由于药物浓度差的关系，药物分子的热运动将朝着缩小浓度梯度，趋向平衡的方向进行，在这样的过程中，药物分子质量的转移，即为扩散，由 Fick 第一定律可知，浓度梯度的存在是引起扩散的先决条件，没有浓度梯度就没有扩散。扩散是常见的现象，它描绘分子或颗粒的直线运动，按照 Stokes – Einstein 扩散方程，扩散系数为：

$$D_0 = \frac{kT}{6\pi r\eta} \tag{3-24}$$

式（3 –24）中：D_0 为扩散系数，cm^2/s；，η 为黏度，Pa · s；k 为波耳兹曼常数，1.380663×10^{-23} J/K；T 为绝对温度，K；r 为扩散分子的半径（近似于刚性球的半径），cm。

式（3 –24）描述由爱因斯坦式的扩散系数 kT/ζ（根据 Storks 定律，物质移动的摩擦系数 $\zeta = 6\pi\eta$ ）所产生的分子运动，且受扩散物质性质的制约。这一方程不能在多相环境中直接应用，也不适合于大分子药物，因为可能存在限制扩散的屏障。

实际上，扩散系数不是常数，药物分子的大小、极性、药物在聚合物中的溶解度和聚合物的结构、温度等因素对扩散系数有很大的影响。

另外，r 与相对分子质量 M 存在下列关系：

$$r \propto M^{v} \tag{3-25}$$

由于在良溶剂中 υ 是 0.6，因此式（3 –24）可表示为：

$$D_0 = kT/\ (6\pi M^{0.6}\eta\ ) \tag{3-26}$$

物质（粒子）在凝胶中的扩散行为受构成凝胶的高分子网络链浓度影响。当网络稀疏时，主要由扩散粒子和溶剂的相互作用控制，与在溶液中的扩散行为相似。但是，当网络较密集时，则粒子扩散还受网络链高分子的限制。粒子尺寸（r）比凝胶的网络尺寸小时，粒子在凝胶内的扩散系数 D 为：

$$D = D_0 \exp\ (-kr) \tag{3-27}$$

式（3 –27）中：$-kr$ 是粒子半经 r 对网络尺寸的比值。此式表示粒子的尺寸与网络尺寸之比决定粒子在凝胶内扩散所受抑制的大小。

药物通过多孔聚合物的速率与聚合物多孔网络的曲折度、孔隙的大小、孔隙的分布、药物在孔隙壁上的吸附性质等有关，而药物通过无孔聚合物时，大分子链之间的距离是影响通过速率的重要因素。在前一种情况下，扩散系数（D）用下式来表示：

$$D = D_a \frac{\varepsilon k_p K_\tau}{\tau} \tag{3-28}$$

式（3 –28）中：D_a 为药物在液体介质（或充满水的孔隙）中的扩散系

数，cm^2/s；ε 为孔隙率；τ 为曲折因子；K_p 为药物在聚合物－介质（水）之间的分配系数；K_r 为限制性系数（与药物分子半径或聚合物平均孔径有关）。

式（3－28）中各参数测定的一般方法如下：D_s 是在实验条件下药物在纯水中的扩散系数，可按一般物理化学实验法或查表求得，事实上这也是一种假设的条件，因孔道中的药物浓度不断变化，准确测定是相当困难的；ε 可用水银孔隙仪测定；τ 一般为 3，但随多孔网络的无序性的增加而增加；K_p 可用在已知浓度的药物溶液中浸泡聚合物的传统方法来计算；限制性系数 K_r，其平均孔径用水银孔隙仪测定（药物的分子半径可查阅文献或用近似法测定）。

药物通过无孔聚合物的扩散过程是在大分子链的间隙进行的（其大小约在 1～10nm），任何导致扩散屏障增加的形态改变，都会引起有效扩散面积的相应减少以及大分子流动性的下降。对药物扩散系数的控制可以通过控制交联度、支化度、结晶度、大分子晶粒大小及添加助剂来实现。根据聚合物的凝胶和弹性体的溶胀性能不同，扩散系数的表示方式也不同，有的仅适于弹性体膜，有些则适用可溶胀的聚合物。近十几年来，很多学者做了不少有意义的研究，本课程限于篇幅，不做介绍，需用时可参阅专用文献。

第四节　药用高分子凝胶

一、凝胶与水凝胶概述

凝胶（gel）是指溶胀的三维网状结构高分子。即聚合物分子间相互连结，形成空间网状结构，而在网状结构的孔隙中又填充了液体介质。根据高分子交联键性质的不同，凝胶可分为两类：一类是化学凝胶；一类是物理凝胶。化学凝胶是指大分子通过共价键连接形成网状结构的凝胶，一般通过单体聚合或化学交联制得。这类化学键交联的凝胶不能熔融，也不能溶解，结构非常稳定，因此也称为不可逆凝胶，如聚苯乙烯凝胶。

物理凝胶是指大分子间通过非共价键（通常为氢键或范德华力）相互连结，形成网状结构。这类凝胶由于聚合物分子间的物理交联使其具有可逆性，即只要温度等外界条件改变，物理链就会破坏，凝胶可重新形成链状分子溶解在溶剂中成为溶液，因此物理凝胶又称可逆凝胶，如明胶溶液冷却所形成的凝胶、聚乙烯醇水溶液冷却至一定温度所形成的凝胶。根据药物制剂凝胶中含液量的多少又可分为冻胶（jelly）和干凝胶（xerogel）两类，冻胶指液体含量很多的凝胶，含液量常在 90% 以上，如明胶凝胶含液量最高可达 99%，琼脂冻胶则为 99.8%，冻胶多数由柔性大分子构成，具有一定的柔顺性，网络中充满的溶剂不能自由流动，所以表现出弹性的半固体状态；干凝胶大部分是固体成分，如市售的明胶粉末（含水量约 15%），干凝胶在吸收适宜液体溶胀后即可转变为冻胶。最新的一些药物剂型如缓控释制剂，大部

分都是利用药用高分子辅料包裹药物分子或药物颗粒，在制剂应用后，在体内经溶胀形成特定的凝胶，然后按设定的速度释放药物。

药用的凝胶大部分是水凝胶（hydrogel），它们通过制剂的形式进入体内后吸收体液自发形成。水凝胶是指一种在水中能显著溶胀、保持大量水分的亲水性凝胶，为三维网络结构，多数水凝胶网络中可容纳高分子本身重量的数倍至数百倍的水，它不同于疏水性的高分子网络如聚乳酸和聚乙醇酸（只有有限的吸水能力，吸水量不到10%）。水凝胶中的水有两种存在状态。靠近网络的水与网络有很强的作用力，这种水在极低温度下又有冻结的和不冻结之分，而离网络比较远的水与普通水性质相似称为自由水。

影响水凝胶形成的因素主要有浓度、温度和电解质。每种高分子溶液都有一个形成凝胶的最小浓度，小于这个浓度则不能形成凝胶，大于这个浓度可加速胶凝。对温度来说，温度低，有利于胶凝，分子形状愈不对称，可胶凝的浓度越小，但也有些高分子材料如羟丙甲纤维素、泊洛沙姆等加热后胶凝，低温变成溶液的例子。电解质对胶凝的影响比较复杂，有促进作用，也有阻止作用，其中阴离子起主要作用，盐的浓度较大时，SO_4^{2-} 和 Cl^- 一般加速胶凝，而 I^- 和 SCN^- 则阻滞胶凝作用。

水凝胶从来源分类，可分为天然水凝胶和合成水凝胶；从性质来分类，可分为电中性水凝胶和离子型水凝胶，离子型水凝胶又可分为阴离子型、阳离子型和两性电解质型水凝胶。

根据水凝胶对外界刺激的应答情况不同，水凝胶又可分为两类：①传统的水凝胶，这类水凝胶对环境的变化，如pH或温度变化不敏感；②环境敏感水凝胶，这类凝胶对温度或pH等环境因素的变化所给予的刺激有非常明确或显著的应答。环境刺激的类型和聚合物响应的方式有多种，如化学或生物学变化（促进、阻碍反应或识别过程）和发生电化学反应等。结果所呈现的变化有：相分离（沉淀）、形状变化（收缩或溶胀）、渗透性增加或减少、变硬或变软、透明或不透明、产生信号。

一些药物辅料物理凝胶形成的实例见表3-6。

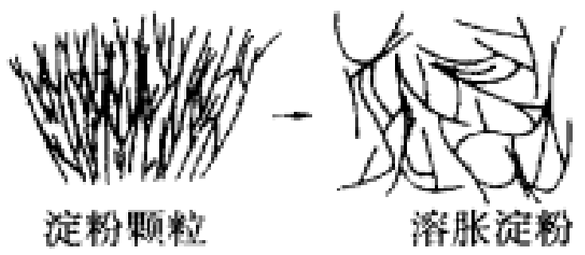
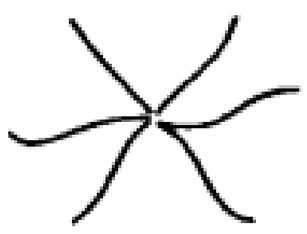
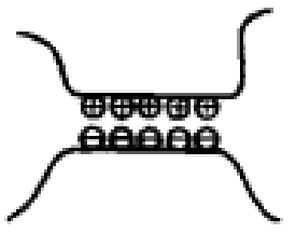
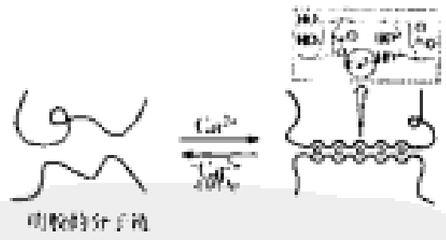
二、水凝胶的性质

不同结构、不同化合物的水凝胶具有不同的物理化学性质如触变性（thixotropy）、溶胀性、环境敏感性和黏附性等：

（一）溶胀性

水凝胶在水中可显著溶胀。离子型水凝胶因其结构中离子型基团（如—OH、—CONH—、$—CONH_2$、—COOH、$—SO_3H$ 或$—NH_2$）的解离作用增加了聚合物的亲水性，导致其有较强的吸水性。同时解离程度的增加，使网络中高分子链上存在大量具有相同电荷的解离基团，它们之间的静电斥力导致高分子链进一步的伸展并与水分子充分接触。

表 3-6 一些药用辅料物理凝胶形成的实例

物理凝胶形成的机制	药用辅料实例	常用形成条件	示意图
由氢键形成微晶	淀粉（含有直链和支链淀粉的两种分子，如示意图，粗线表示微晶区，微晶区与微晶区之间的区域为无定形区，支链淀粉分子庞大，穿过这些区域为淀粉颗粒起到骨架作用）	淀粉颗粒在水中膨胀，达到一定温度时（60~70℃），水化更多，体积膨胀更大，颗粒间相互接触，形成半透明的糊状，它是以高度的膨胀颗粒呈不溶的胶体存在	 淀粉颗粒 溶胀淀粉  淀粉的直链和侧链形成微晶区
氢键结合交联	明胶	用热水处理胶原，它的三重螺旋解开就成为相对分子质量为10万左右的水溶性蛋白质，冷却到25℃以下又凝胶化。这是由于多肽中的NH与CO基间的氢键使部分三重螺旋再生，而形成交联结构	 明胶的分子链 明胶凝胶链
疏水性侧基作用交联	甲基纤维素或羟丙纤维素	纤维素衍生物疏水性的侧链凝集，使被束缚在疏水烷基侧链上的水分子的释放而产生正的熵变	 胶束
静电作用	阿拉伯胶（正电）与明胶（负电）	由静电偶合构成的交联具有以下特征：①结合力高达41.84~418.4kJ/mol；②各向同性；③阴离子和阳离子的组成大致为1∶1	 离子聚集
配位键交联	藻酸盐	通过钙离子凝胶化	
分子缠绕	透明质酸	高相对分子质量的透明质酸水溶液中由于分子缠结而凝胶化	

亲水性聚合物与水的亲和力产生溶胀作用，此时聚合物内溶剂的化学势与它周围介质的化学势之间处于不平衡状态，溶剂由于“渗透压”的作用而移动直到平衡为止，此时内部的化学势与外面的化学势相等。对低相对分子质量亲水性的聚合物来说，平衡态是溶液，而对高相对分子质量或交联聚合物来说，平衡态可能是水溶胀的凝胶。干的亲水性的聚合物，可以从一个玻璃态的固体转变为凝胶态（黏弹态），并且能进一步通过溶胀过程形成溶液，溶胀的程度和速率取决于交联度和交联点之间的长度。如果在它周围的介质中含有溶质（如药物），特别是当溶质体积很大而且又不能进入凝胶网络时，

则溶胀速率降低。

溶胀性（swelling）是指凝胶吸收液体后自身体积明显增大的现象，这是弹性凝胶的重要特性，凝胶的溶胀分为两个阶段：第一阶段是溶剂分子钻入凝胶中与大分子相互作用形成溶剂化层，此过程很快，伴有放热效应和体积收缩现象（指凝胶体积的增加比吸收的液体体积小）；第二阶段是液体分子的继续渗透，这时凝胶体积大大增加。溶胀性的大小可用溶胀度（swelling capacity）来衡量，溶胀度为一定温度下，单位重量或体积的凝胶所能吸收液体的极限量。

$$Q_m = \frac{m_2 - m_1}{m_1} \text{或} Q = \frac{V - V_0}{V_0} \qquad (3-29)$$

式（3-29）中：Q_m为质量溶胀度；Q 为体积溶胀度；m_1、m_2 分别为溶胀前后凝胶的质量；V_0、V 为溶胀前后的体积。

在制剂工业中，溶胀度多采用制剂溶胀体积的变化来测量，如图 3-10：

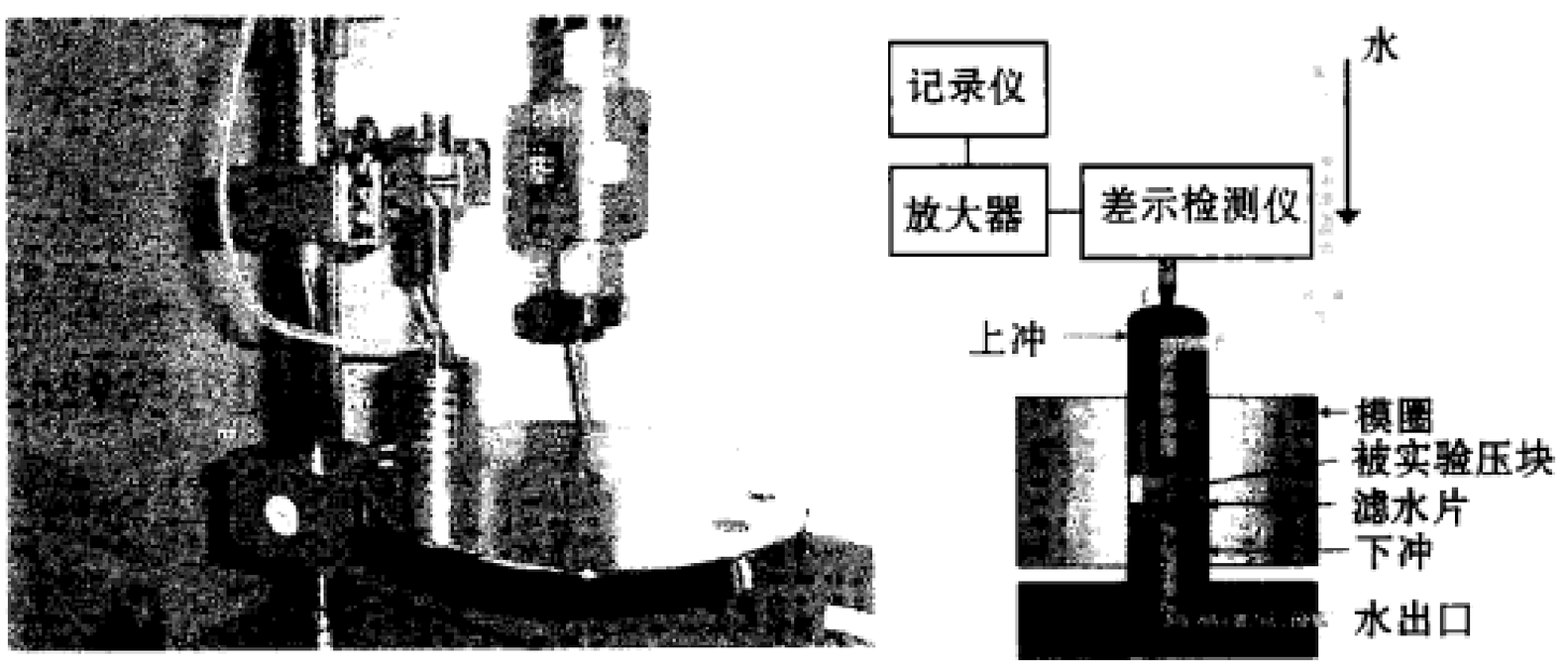


图 3-10　溶胀度测定仪

测定温度在 37℃，片剂的压块（平面片 15mm）

（压块的组成是 100mg 的羟丙甲纤维素，400mg 的氢氧化铝，压片压力 1000kg）

水凝胶的溶胀作用首先是来自于它固有的亲水性，它的吸水能力是我们了解它微结构的基础，吸水溶胀的凝胶受环境的影响，也可脱水收缩，如图 3-11，表示药物在凝胶中吸水、脱水收缩行为的微结构的变化：

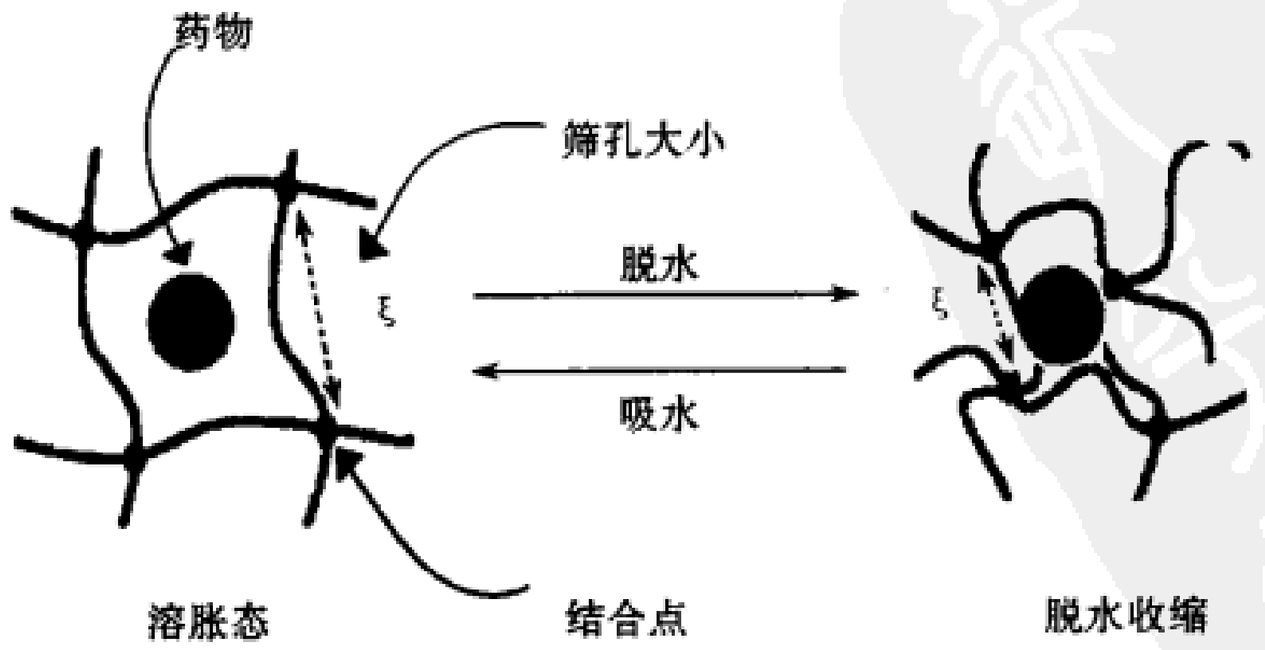


图 3-11　凝胶的结构

图中筛孔大小（ξ）即网络分子链缠结点之间的分子大小

通常用以下3个重要参数来表征水凝胶溶胀结构：

1. 溶胀态聚合物的体积分数（$v_{2,s}$）

对无孔水凝胶来说，保留在水凝胶网络内液体的量、聚合物链的间距以及聚合物链的柔性，决定了被包裹在网络中药物分子的移动性，以及它在溶胀的水凝胶骨架中的扩散速率。

在溶胀状态之下，聚合物水凝胶的体积分数可用下式来表示。

$$v_{2,s} = \frac{V/p}{V_g} = Q^{-1} = \frac{1/\rho_2}{Q_m/\rho_1 + 1/\rho_2} \tag{3-30}$$

式（3-30）中：Q^{-1}为溶胀体积比的倒数；Q_m为溶胀前后的质量比；ρ_1和ρ_2分别是溶剂和聚合物的密度；V_g是溶胀聚合物的体积；V_p是聚合物体积。

2. 平均相对分子质量

平均相对分子质量$\overline{M}_c$是指交联链中两个相邻的交联点（crosslinks）间的平均相对分子质量，代表了水凝胶网络的交联度，它的Q值（聚合物溶胀前后的体积比）可以表述如下：

$$Q = \left[\frac{\bar{v}\ (1/2 - 2\chi_{12}\overline{M}_c)}{V_1}\right]^{3/5} = \beta\ (\overline{M}_c)^{3/5} \tag{3-31}$$

式（3-31）中：$\bar{v}$是聚合物的比容；V_1为水的摩尔体积；χ_{12}是聚合物与水的反应参数；$\overline{M}_c$是相邻的两个交联点间的平均相对分子质量，代表水凝胶网络的交联度。

3. 网络的筛孔大小

网络的筛孔的大小ξ，可用下式来表示：

$$\zeta = v_{2,s}^{-1/3}\ (\overline{r_0^2})^{1/2} = Q^{1/3}\ (\overline{r_0^2})^{1/2} \tag{3-32}$$

式（3-32）中：$(\overline{r_0^2})^{1/2}$是无扰均方根末端距。聚合物网络两个交联点间距离的均方，可由下式求得：

$$(\overline{r_0^2})^{1/2} = l\ (C_n N)^{1/2} = l\left(C_n \frac{2\overline{M}_c}{M_r}\right)^{1/2} \tag{3-33}$$

式（3-33）中：C_n是Flory特性比；l是聚合物骨架的链长；M_r是聚合物的重复单元的相对分子质量。由式（3-32）和式（3-33）不难求得水凝胶网络筛孔大小，可以将它与要被传递的药物分子的流体力学半径进行比较。

影响孔径大小的因素有：聚合物的交联度、组成单体的化学结构和外界环境的刺激（如温度、离子强度、pH等）。孔径大小对确定水凝胶的物理性质（机械强度、降解性、释放分子的扩散系数等）至关重要。一般医药用的水凝胶筛孔大小在溶胀态时为5～100nm，这个范围比之小分子药物要大得多，因此，药物的扩散不会受到阻滞，但是，多肽、蛋白质以及寡聚核苷酸等类药物的释放由于其流体力学半径比较大，则受到明显的阻挡。在进行凝胶制剂的设计时，为了使这一类药物能够按需要的速度通透，必须根据药物的特点来制备溶胀的水凝胶的结构和筛孔大小，以保证达到预想的扩散速度。同时，凝胶的溶胀性和降解性（包括降解速率和程度）也可以特殊设计和制

备来控制比筛孔大小更小的小分子药物的释放。

（二）环境敏感性

环境敏感水凝胶又称智能水凝胶（smart hydrogels），根据环境变化的类型不同，环境敏感水凝胶又分为如下几种类型：温敏水凝胶（temperature - sensitive hydrogels）、pH 敏水凝胶（pH - sensitive hydrogels）、盐敏水凝胶（salt - sensitive hydrogels）、光敏水凝胶（photo - sensitive hydrogels）、电场响应水凝胶（electric field response hydrogels）、形状记忆水凝胶（shaped - memoried hydrogels）。非离子型水凝胶溶胀性只取决于聚合物的化学组成，而与外界环境无关。

1. 温（热）敏水凝胶

温敏是指在水或水溶液中这种凝胶的溶胀与收缩强烈地依赖于温度，凝胶体积在某一温区有突变，该温度称为低临界溶液温度或下部临界会溶温度（lower critical solution temperature，LCST）。

LCST 系统在原位凝胶技术中应用最多的聚合物是聚氧乙烯 - 聚氧丙烯（PEO - PPO）嵌段共聚物，如泊洛沙姆 407 曾经被利用于多肽类药物的控制释放，药物释放均匀，且时间少于 1 周，聚合物的浓度一般介于 25% ~40%，形成的溶液黏度适于注射，加入甲基纤维素和羟丙甲纤维素等辅料可延缓释放，但使溶液黏度升高，注射更加困难。此外，有用聚 *N* - 异丙基丙烯酰胺（*N* - isopropylacrylamide，NIPA）为原料制备热敏水凝胶的，NIPA 具有较低的 LCST，约等于 32℃。它与疏水性或亲水性的聚合物共聚可以降低或增加合成产物的 LCST。当环境的温度高于聚合物的 LCST 的时候，则聚合物链失去结合水。聚合物的疏水链之间相互反应，使水凝胶快速收缩。热敏的水凝胶作为原位的（in - situ）药物传递装置特别有用，因为这种原位凝胶在室温时为溶液态，而注入体内后原位固化，即所谓原位热敏凝胶（thermosetting gels）。此外，PEO - PPO 系统或 NIPA 系统与多种共聚单体进行共聚反应，具有多种功能性质，如与黏附性的聚丙烯酸接枝，保留了黏附性质和热响应性质。

2. pH 敏感水凝胶

pH 对溶胀度的影响比较复杂，要视具体聚合物而论，如蛋白质类高分子凝胶，介质的 pH 在等电点附近时溶胀度最小。pH 敏感水凝胶是指聚合物的溶胀与收缩随着环境 pH 的变化而发生变化。这些水凝胶的溶胀性可随外界 pH 条件的变化发生极大的、甚至不连续的改变。

目前温敏水凝胶又进一步发展为双敏性水凝胶，它是温敏水凝胶单体与 pH 敏感水凝胶单体（丙烯酸或甲基丙烯酸）共聚而成，此新一类的共聚物对生理环境的改变极其敏感，所以有利于体内药物的传递。

3. 电解质敏感水凝胶

这类水凝胶对溶胀度的影响主要是阴离子部分，其影响作用与影响胶凝作用的顺序相反，离子型水凝胶溶胀度不仅取决于化学组成，也取决于周围介质 pH 的改变。一般来说，当离子化基团的 pK_a 值比外界环境 pH 低的时候，

阴离子型水凝胶的去质子化作用和溶胀作用更强。溶胀曲线取决于离子型的单体，如在某一确定环境范围内，水凝胶离子化的基团在靠近 pK_a/pK_b的附近有几个拐点。

离子化的水凝胶的溶胀行为与收缩行为与离子运动密切相关，它的溶胀动力学不仅与 pH 有关，也与外部环境的组成有关。

有关水凝胶的溶胀与收缩的突变，目前研究最多的是 pH 敏感水凝胶和温敏水凝胶，图 3－12 所示是阴离子型和阳离子型 pH 敏感水凝胶平衡溶胀度与 pH 的关系。

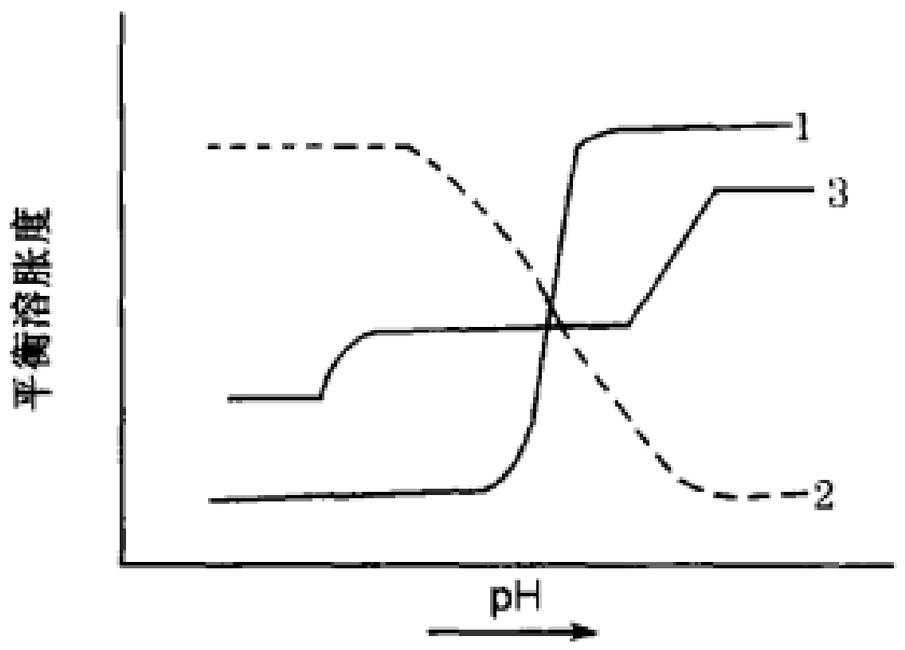


图 3－12　阴离子型和阳离子型 pH 敏感水凝胶平衡溶胀度与 pH 关系

1－聚阴离子型水凝胶；2－聚阳离子型水凝胶；3－有两个可解离基团的聚阴离子型水凝胶

阴离子型水凝胶平衡溶胀度随 pH 增大而增大；阳离子型水凝胶则随 pH 增大而降低，在 pK_a附近，平衡溶胀度发生突变，突变 pH 范围（ΔpH）取决于聚合物的结构以及聚合物与溶剂的相互作用。

图 3－13 为聚 *N*－异丙基丙烯酰胺（NIPA）温敏水凝胶的体积分数（v）随温度变化的曲线，从图可见，聚合物体积分数随温度升高而增加，当到达 NIPA 的低临界溶液温度，即 32℃时，凝胶会突然收缩，体积分数 v 突然增大数倍，聚 *N*－烷基系列凝胶这种低温溶胀、高温收缩的性质是由于 N 原子上的孤对电子与水分子形成了氢键，低温下这种氢键较稳定，形成了以交联网为骨架的水凝胶，高温时氢键断裂致使体积突然收缩。一般温敏水凝胶的结构中聚合物链上都存在亲水和疏水基团，其温敏的原因是由于聚合物链的亲水亲油平衡值改变。调节聚合物骨架中的亲水或疏水基团，LCST 可以上升或下降。同时还受烷基侧链的大小、构型和柔性的影响。

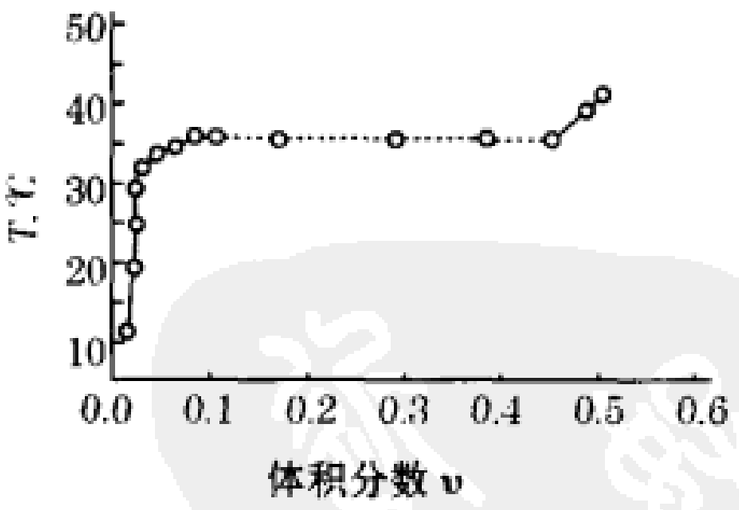


图 3－13　聚 *N*－异丙基丙烯酰胺的溶胀度与温度的关系

除此之外，这些温敏性水凝胶的 LCST、溶胀和收缩的转变程度和转变速度以及水分子的渗透速率还可以通过共聚、改变交联密度、溶胀介质、离子

强度和组成等来调节。

将 pH 敏感单体和温敏单体通过接枝和嵌段共聚合成的共聚物或用互穿网络技术组成的互穿网络水凝胶，则具有温度及 pH 双重敏感性。通过这样两种单体接枝或嵌段共聚得到共聚物中各聚合物链都独立地具有各自不同的刺激响应的敏感性。聚丙烯酸为 pH 敏感水凝胶，聚 *N* - 异丙基丙烯酰胺为温敏水凝胶，而聚丙烯酸 - 聚 *N* - 异丙烯酰胺互穿聚合物网络水凝胶则具有温度及 pH 双重敏感性，这种水凝胶在弱碱性条件下的溶胀率远大于酸性条件下的溶胀率，在酸性条件下，随温度的上升，凝胶的溶胀率也逐渐增大，而在弱碱性条件下，温度低于聚 *N* - 异丙基丙烯酰胺的 LCST 时，溶胀率随温度升高而增大，当温度达到 LCST 时，凝胶溶胀率突然急剧下降，并随温度的逐渐上升而下降。

溶胀的水凝胶在低蒸气压下保存时，液体缓慢地自动从凝胶中分离出来的现象，称为脱水收缩（图 3 - 1）。脱水收缩是水凝胶内结构形成以后，链段间的相互作用继续进行的结果，链段继续运动相互靠近，使网状结构更为紧密，把一部分液体从网孔中挤出，凝胶中溶剂损失显著改变了凝胶的性质，它的表面将形成干燥、紧密的外膜，继续干燥，则形成干凝胶，如明胶片、阿拉伯胶粒等。从孔隙特性来认识，均质凝胶具有相对微小的孔隙，无溶剂时，体积变小，但能保持最初的几何形状；永久性多孔凝胶，具有较大的孔隙，无溶剂时，网状结构不塌陷，仍具有较大的孔隙。

（三）黏附性（adhesiveness）

黏附（adhesion）或称黏着或黏接等。一般指的是同种或两种不同的物体表面相黏接的现象。除非其中之一为具有黏附性的材料，或者两个表面能通过物理、化学作用而产生黏附性，否则就要用到胶黏剂。在现代新型的药物制剂中为了通过黏附作用达到长效、缓释和靶向给药的目的，往往使用聚合物水凝胶，以达到在生物体上黏附的目的。因此了解聚合物水凝胶的黏附性是很重要的。

1. 生物黏附（bioadhesion）

指的是在两个生物体表面之间形成任何结合，或一个生物体的表面与另外一个天然或合成材料的表面黏结的总称。在药剂学中生物黏附一般是用来描述聚合物（包括合成的以及天然的）与软组织（如胃肠道的膜、口腔、皮肤）之间的黏附作用。生物黏附的传递系统很多，其作用部位可能是皮肤、黏膜、软组织的细胞层（如上皮细胞）等。通过不同的给药途径，如果黏附发生在黏膜层的表面时，则黏膜与黏性的聚合物之间的黏接，称为黏膜黏附（mucoadhesion）。黏膜黏附性的制剂是用来优化药物的局部药物传递或全身性药物的吸收，为了使这个作用能够达到最优化，所以必须要了解黏膜黏附反应的性质。在黏膜吸附的时候，被黏附的表面是黏膜，黏膜相对于皮肤来说是较具亲水性的，黏膜表面存在水性的黏液，水凝胶制剂在黏膜表面的黏附就更为重要了。黏膜由各种体腔（如胃肠道和呼吸道）的腔壁所组成，这些

腔壁有单层的上皮细胞（胃、小肠、大肠和支气管等处）或多层的层状上皮细胞（如食道、阴道及角膜等），单层上皮细胞的黏膜含有杯状细胞，杯状细胞能够直接把黏液分泌到上皮的表面；多层的上皮细胞或靠近组织的多层细胞含有特殊的腺体，如唾液腺分泌黏液到上皮表面。黏液在黏膜表面是以凝胶层的形态存在。所有黏液凝胶的主要成分是：黏蛋白型糖蛋白（mucin glycoprotein）、脂质和水。在黏液凝胶总重量中，水占95%以上，所以黏液凝胶层是高度水化的系统。黏蛋白型糖蛋白是黏液凝胶中最主要的成分，具有内聚力与黏附性并形成此特殊的凝胶性质。黏液层的厚度根据黏膜表面的不同而不同，如胃部的黏液层厚度是50～450μm，而口腔的黏液层厚度是0.7μm，黏液的主要功能是保护黏膜、润滑黏膜（此时又有抗黏作用）。

黏膜黏附的材料大多是亲水性的高分子，其相对分子质量都大于10万，这样有利于形成互穿和分子链的缠绕：它含有大量的能与黏蛋白形成氢键的基团，其中羧基或羟基特别有利于发挥黏附作用，又被称作“湿性的”黏附剂。除非水的吸收受限，否则它们很容易过度吸水形成润滑性的胶浆，这些形成水凝胶的物质在作用上并没有专属性，但是与有黏液层的黏膜表面相比对于干的惰性表面则表现出更强的黏附性；这一类的高分子材料具有高度的柔性，各个链段具有相对的运动独立性，从而促进聚合物链的互穿和互相扩散；由于其表面性质与生物体内的黏膜表面的黏液具有相似性，所以它们的界面自由能很低。

黏附性在药物制剂中有着广泛的应用，能够延长药物在吸收部位或黏膜的接触时间和滞留时间，有利于药物的吸收，在人体的特殊部位具有定位释放作用，以提高生物利用度。聚合物的黏附性包括两方面：一是其作为黏合剂时的黏附行为；二是指生物体表面被黏合时生物体表面的行为。黏附性聚合物产生的黏附过程分为两阶段：首先是液态胶黏剂向被黏物表面扩散，逐渐润湿被黏物表面，直至胶黏剂与被黏物表面形成表面接触，施加压力或提高温度，有利于此过程进行；其次，产生吸附作用形成次价键或主价键，此时黏附性聚合物本身经物理或化学变化，使黏接强化。

将制剂用于黏膜时，黏附现象存在以下的几种情况：干的或部分水化的药物制剂与大量的黏液层的表面接触（颗粒剂用于鼻腔）；已经充分水化的药物制剂与大量的黏液层的表面接触（水性混悬制剂用于胃肠道）；干的或部分水化的药物制剂与薄的或不连续性的黏液层表面接触（某些局部用片剂或贴片用于口腔或阴道）；已经充分水化的剂型与薄的或不连续性的黏膜层表面接触（水性半固体或液体微粒制剂用于口腔或阴道）。

在上述的剂型和黏膜接触情况下，其黏附的过程存在以下两个阶段：接触阶段，含黏膜黏附剂的制剂与黏膜互相紧密接触，在某些情况下，这两者的表面很容易接触，例如，把某一制剂黏附在口颊、阴道内或者将微粒沉积在呼吸道内；而在另外一些情况下（如经口腔传递的混悬剂），混悬液中的颗粒吸附在胃肠道的黏膜上是黏附过程中形成接触的先决条件；微粒的吸附力，

要足以使微粒保留在黏膜表面直到药物被转移；强化阶段，黏接阶段发生很多物理化学的反应，使黏着牢靠、黏力加强，并导致黏附时间延长。有些制剂在眨眼或口腔运动的应力作用下，黏结作用加强。一般认为，剂型和黏膜的黏结点有三个区域，如图 3－14 所示：第一是黏膜黏附剂层区；第二是黏膜区；第三是界面区（生物黏液层）。在黏附开始时，至少应含有黏液。

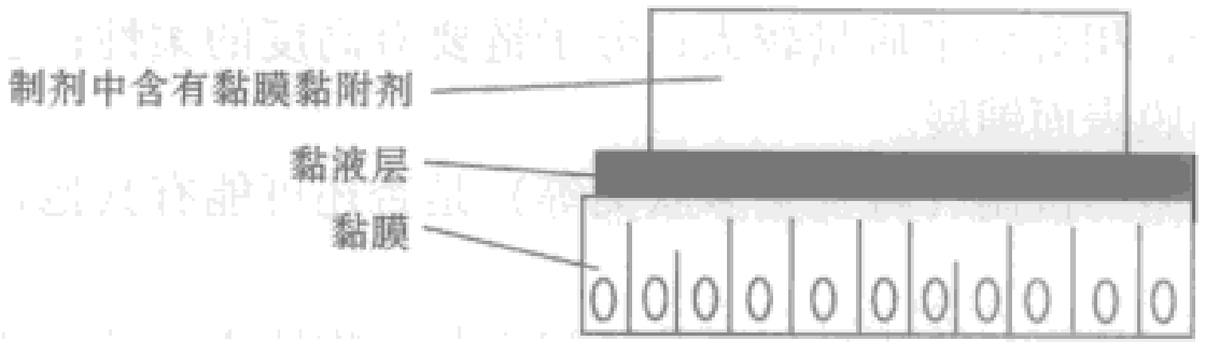


图 3－14　黏膜黏附连接的三个区域

黏膜黏附连接失败可能存在的情况如图 3－15。

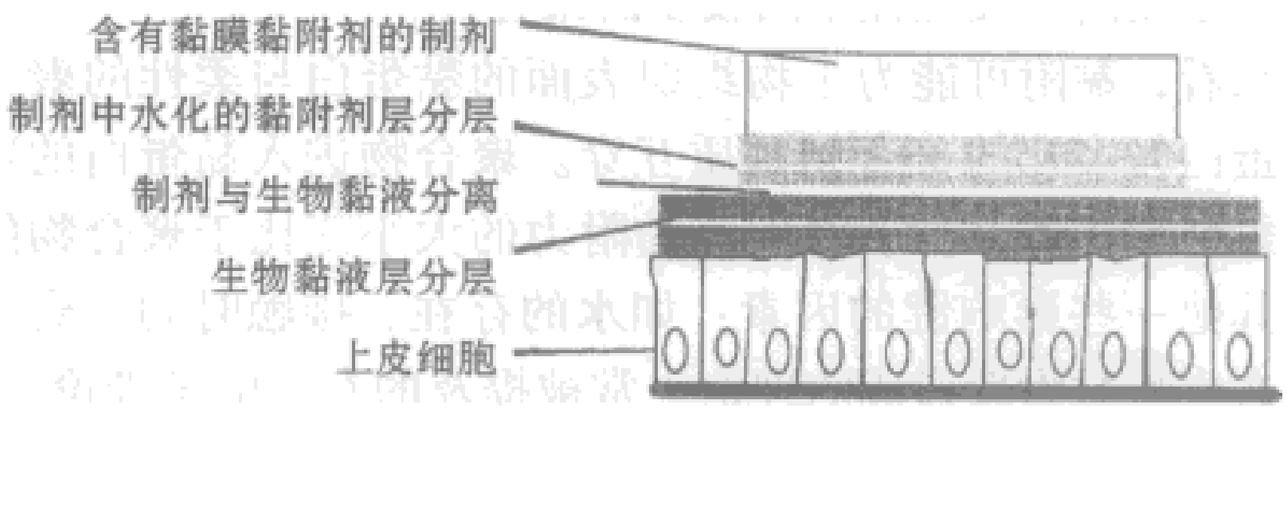


图 3－15　黏膜黏附连接失败可能存在的情况

对于弱的黏膜黏附剂来说，黏膜黏附剂与生物黏液层的界面可能出现分层断面；对较强的黏膜黏附剂来说，开始时是生物黏液层出现分层断面，以后是制剂中正在水化着的黏膜黏附剂层出现分层断面。除了最弱的黏附剂外，黏附连接的分离是由于吸水聚合物的溶胀而致内聚力不足；对于强黏膜黏附过程（且有大量的黏液存在时）来说，内聚力的增加是非常必要的（但也不希望上皮细胞的黏附连接成为最弱部分）。

2. 生物黏附的机制

理想的生物黏附性药物传递系统的黏附性存在下列 3 种作用机制：聚合物润湿与溶胀；生物黏附性聚合物链与聚合物的线团和黏膜黏蛋白的互穿作用；在线团的链之间很微弱的化学结合。

生物黏附性的增加基本上存在两种解释：一种认为是大分子的互穿作用（图 3－

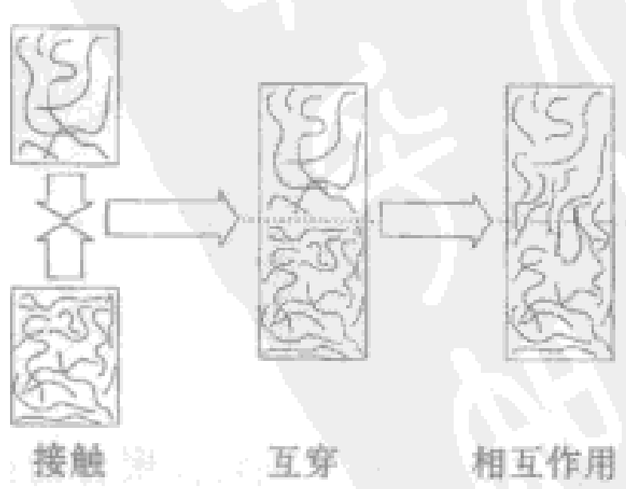


图 3－16　互穿作用的三步骤

16），这一解释是基于黏膜黏附性的分子与生物黏液里面的糖蛋白互穿，再通过继发的作用相结合；另一种解释认为，黏附加强是由干的、部分水化的黏膜黏附性材料溶胀力和生物黏液脱水力所产生，来源于水的运动，与大分子的互穿作用关系不大。

黏膜黏附性聚合物和黏蛋白的糖蛋白之间的相互作用过程，必须具有至少下列5种特性中的一种：足够量的氢键化学基团（—OH 和—COOH）；阴离子表面电荷；相对分子质量较大；分子链要有高度的柔性；它的表面张力不妨碍它在黏膜表面铺展。

但生物黏附的机制（特别是多肽类等）是否还可能有其他特性，目前还不完全清楚。

在水凝胶系统中，药物是通过分子间力与生物体表面结合的，黏膜层的更新或变动速率影响黏膜黏附性，限制水凝胶药物制剂在使用位置的黏附时间，特别是在胃肠道黏膜上，由于酶的降解作用（如胃蛋白酶、溶酶体酶、胰酶等）、微生物降解、酸降解、食物摩擦、机械脱落等原因，其结合力薄弱，所以它的作用点要多才能达到很强的黏附作用。因此一般都是选用相对分子质量大、浓度高、反应性基团较多的聚合物。

从微观来看，黏附可能为生物组织表面的黏蛋白与柔性的聚合物链的物理缠结或黏蛋白与多孔的聚合物基质互穿。聚合物进入黏蛋白的速率取决于他们的链的柔性和扩散系数。其间，黏附力的大小正比于聚合物的键穿入的深度。还有其他一些影响键的因素：如水的存在、接触时间、聚合物的长度和柔性等。在生物黏附性形成的理论中常被提及的有：电子理论、吸附理论、润湿理论、扩散理论和断裂理论，在药物制剂中，后3种理论有特殊意义：

（1）润湿理论　生物黏附剂或黏液能够在相应的生物组织表面铺展是一个很重要的前提。润湿的理论在液状的黏胶剂黏附方面是一种主要理论，它是利用界面张力来预测黏胶剂铺展力以及黏附力的大小。聚合物与生物组织表面能的研究可以用来预测黏膜黏附性。

如图3－17所示，一种生物黏附性聚合物（或水凝胶）在胃肠道内腔的软组织上具有辅展性，必须要满足以下的条件：

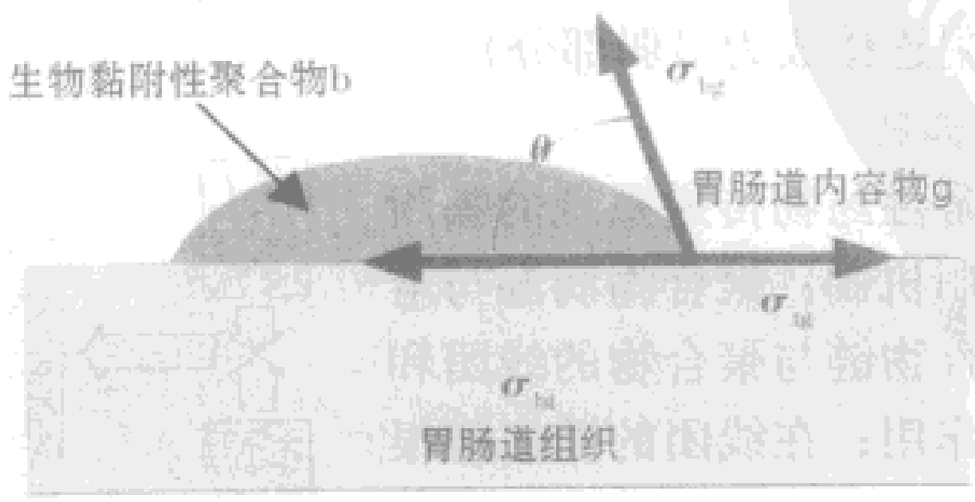


图3－17　黏附性聚合物在含有内容物的胃肠道组织中的接触角示意图

由杨氏公式可得接触角与界面张力（σ）的关系：

$$\sigma_{tg} = \sigma_{bt} + \sigma_{bg}\cos\theta \tag{3-34}$$

式（3-34）中：下标 t 代表组织；g 为胃肠道内容物。生物黏附性聚合物 b 能够产生自发性的润湿作用时 θ 必须等于 0 或近于 0。因此，可以得出下面的公式：

$$\sigma_{bt} \geqslant \sigma_{tg} + \sigma_{bg} \tag{3-35}$$

铺展系数 S_{bt} 可以用来预测生物黏附性聚合物在组织表面的铺展性。

$$S_{bt} = \sigma_{tg} - \sigma_{bt} - \sigma_{bg} \tag{3-36}$$

由式（3-36）可见，要使生物黏附性聚合物在组织表面铺展，铺展系数必须为正值，因此必须使组织和内容物的界面张力（σ_{tg}）增大，而其他两个界面张力（σ_{bt}和 σ_{bg}）减小，从理论上来说这种参数的求算是不难的，组织与内容物间的界面张力（σ_{tg}）可以用经典的 Zisman 分析，而在生物黏附性聚合物与胃肠道的内容物之间界面张力可以用一般的表面张力测定法，如 Wilhelmy 平板法来测定，组织与生物黏附性聚合物的界面张力可以用下式来计算：

$$\sigma_{bt} = \sigma_b + \sigma_t - 2F\ (\sigma_b\sigma_t)^{1/2} \tag{3-37}$$

式（3-37）中 F 值可以从本章的参考文献 8. 中查阅，一些生物组织的表面张力（σ_t）及常用的一些生物材料的表面张力（σ_b）测定法见本章的参考文献 9。

生物黏附性聚合物与组织界面张力正比于聚合物与聚合物之间的 Flory 反应参数（c）：

$$\sigma_{bt} \sim c^{1/2} \tag{3-38}$$

如果 c 很小，即生物黏附性聚合物和生物组织之间结构相似时，铺展性增强，因此也具有比较强的黏附结合力。

除了铺展系数以外，其他也常用一种重要的参数：即黏附功（W_{bt}）(1)。

在进行黏附性的研究中，铺展系数和生物黏附功直接影响生物黏附力的本质，对药物生物黏附性传递系统的开发可以提供重要资料。亲水性胶溶胀后即具有黏附性，可黏附于生物组织、黏膜等处，利用此种性质可将制剂黏附在药物易于吸收的部位或靶部位。

（2）扩散理论　生物黏附性聚合物链以及黏膜的聚合物链之间的互穿作用与缠绕作用的理论是由扩散理论来支持的见图 3-18。

聚合物链穿透黏膜层的程度决定了它的结合强度，聚合物链穿透进入黏膜黏液的网络的作用大小，取决于浓度梯度和扩散系数，很明显，两者之间的交联不利于互穿作用，但是短链和链端的缠结有利于互穿作用。现在还不能确定，互穿作用需要达到多大深度，才能够形成有效的生物黏附连接。一

---

(1)它表示黏附结合的强度。根据 Duprē 方程，黏附功等于组织的表面张力和生物黏附性聚合物的表面张力之和减去其间的界面张力：

$$W_{bt} = \sigma_b + \sigma_t - \sigma_{bt}$$

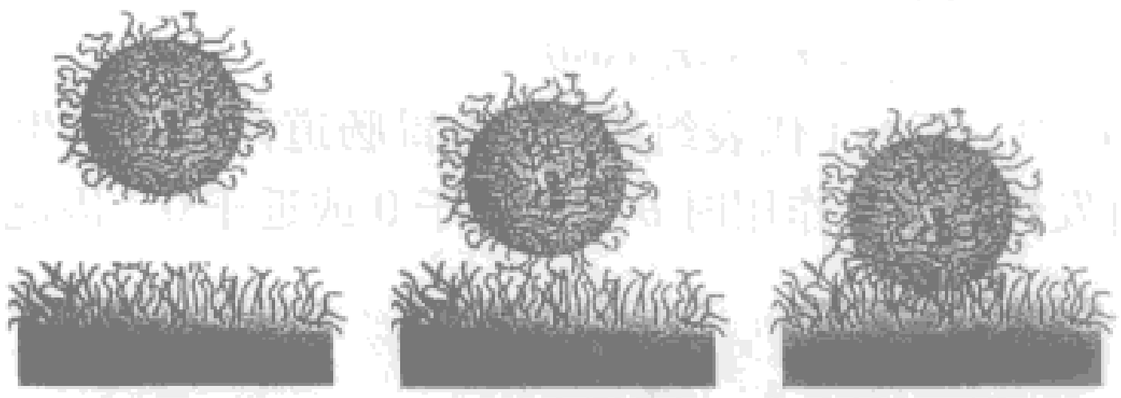


图 3－18 生物黏附性的聚合物和黏膜黏液的聚合物链之间的互穿作用示意图

般认为在 0.2～0.5μm 的范围内。穿透深度（l）可按下式来计算：

$$l = (tD_b)^{1/2} \tag{3-39}$$

式（3－39）中：t 是接触时间；D_b 是扩散系数，是生物黏附性材料在黏膜中的扩散系数。对于某一种的聚合物来说，它穿透的深度大约要等于聚合物链端相接的距离才能达到黏附的强度。要起到扩散作用，生物黏附性的聚合物应该在生物组织黏液内有比较好的溶解性，它在化学结构上应该是相类似的，因此，最强的生物黏附作用应该是生物黏附性聚合物的溶解度参数（d_b）与靶黏膜的糖蛋白的溶解度参数（d_g）相似。

（3）断裂理论

有人认为在生物黏附性的研究中，断裂理论是最有实际性的，因为它可以通过机械测量。但是，在生物黏膜上断裂现象很少见。即使有，也只能存在于界面而不是界面的附近。因为断裂理论仅仅是要测出分离黏结物体所需要的力，它并不涉及聚合物链的缠绕、扩散或互穿作用，因此，我们只计算刚性的、半刚性的黏附性材料的分离强度，此时，聚合物的链并没有穿透进黏膜层。

总之，黏附作用的机制不是用一种理论可以圆满解释的，当一种固体的或者部分水化的黏膜黏附性物质与黏膜形成紧密接触的时候，必须要形成一个牢固的稳定的黏膜黏附点，关于这种黏附点形成的理论的解释也还不圆满：互穿的理论偏重于理论性，但是实验的支持实例不多；而脱水的理论，在理论上用的比较多，通过显微镜很容易观察到，这一理论只有当把黏膜与制剂（干的或部分水化的）放在一起接触的时候才适用。充分溶胀的凝胶，或非水凝胶的材料的黏附作用，则应该用其他的效应（可能是表面能）来解释。

三、药物经水凝胶的通透性

水凝胶具有液体和固体两方面的性质，溶胀的水凝胶可以作为扩散介质。在低浓度凝胶中水分子或离子或药物分子是可以自由通过的，其扩散速度与在溶液中几乎相同，凝胶浓度增大和交联度增大时，药物分子的扩散速度都将变小，因交联度增大使水凝胶骨架空隙变小，小分子的药物透过凝胶骨架时要通过这些迂回曲折的孔道，孔隙越小，扩散系数降低越明显。对于大分

子药物，这种扩散速度降低则更加明显。药物分子在凝胶中的透过性还与其所含溶剂的性质和含量有关。总之，处于高溶胀状态的凝胶有较大的平均孔径，有利于分子透过，含水的孔道有利于可溶于水的物质透过。在药物缓释、控释制剂中，利用水凝胶的性质来控制药物的释放是最近 50 多年来在药物制剂上的巨大成果。特别是一些水凝胶，由于其特殊的透过性能和良好的生物相容性已在药物制剂领域得到广泛应用。

了解控制药物由水凝胶扩散基本参数的机制是我们精确的预测药物释放规律的前提，对于多孔性的水凝胶，孔隙的大小远远地大于药物分子大小时候，扩散系数与孔隙率与水凝胶的曲率相关，但是对无孔的水凝胶来说或孔径与药物大小相当的水凝胶来说，药物的扩散系数受网络的立体屏蔽作用，药物分子有效的自由体积降低，药物经受水动力学的阻力增加，从而导致药物扩散路径增长。

药物经水凝胶的传递机制如下：

1. 扩散 - 控制传递

高溶胀性的水凝胶的药物扩散可以用 Fick 扩散定律或 Stefan - Maxwell 方程来表述，属于这种机制的水凝胶包括储库型或骨架型，对储库型系统来说药物被聚合物的水凝胶的薄膜所包裹，所以用药物的浓度和扩散性可以预测药物的流率（flux）。

对于骨架系统来说，当药物是均匀分配在骨架中时，在软块状骨架中假定药物呈一维不稳态的扩散，可用 Fick 第二定律来描述。这时假定扩散系数为常数、漏槽条件下，通过一个薄的平面的几何形状，而忽略软块边缘对释放的影响，此时药物的流率为：

$$\frac{dC_A}{dt} = D\frac{d^2C_A}{dx^2} \tag{3-40}$$

式（3-40）中：C_A是药物浓度，在药剂学中常用 $\mu g/cm^2$；D 是扩散系数，cm^2/s；x 是位移，cm；t 是扩散时间，s。式（3-40）的另一假设是：流率相当于系统里质量平均速度。

当通透系数是浓度依赖性时，很多以前的研究工作都是建立一个扩散控制的药物的传递模型，它根据水凝胶实验所得的扩散系数，扩散系数一经确定，Fick 第一、第二方程就迎刃而解了。同时考虑初始条件和边界条件就能够得到表述药物扩散动力学的图像，例如 Fick 第二方程的解可以把变量分离，得时间 t 药物的释放量（M_t）对最终的药物释放量（M_∞）的比值：

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \sum_{n=0}^{\infty}\frac{8}{(2n+1)^2\pi^2}\cdot\exp\left[\frac{-(2n+1)^2\pi^2 D}{L^2}t\right] \tag{3-41}$$

式（3-41）可以用来预测各种分子包括小分子的药物与生物大分子的药物分子的扩散行为。式（3-41）中：L 为扩散路径。虽然这个方程的解很简单，但是模型的建立是很复杂的，因为其中含有聚合物和药物的相互作用等情况。

Peppas 提出另一个与时间相关的经验幂定律函数：

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k \cdot t^n \tag{3-42}$$

式（3-42）中：k 为特指系统的几何结构常数；n 为释放机制指数（表 3-7）（release exponent）。

幂定律应用方便，可以应用到大多数扩散-控制系统，但是用它来预测一个复杂的释放现象未免过于简单。这一方程是由 Fick 方程的解析解去掉误差项得到的，因此，方程只适用于较短时间的释放结果。例如，在一个扩散-控制系统中，当 $n=0.5$ 时，幂定律只是在它释放过程的前 60% 时是正确的，这些实验模型只能够用来预测某些实验条件下的释放规律，当网络性质或化学结构有所改变时，它更容易失真。当骨架的几何形状更为复杂或药物扩散系数不是常数的时候（扩散系数为药物浓度的函数），Fick 定律的解析解不是都能够有效使用的。

表 3-7　在幂定律的方程中的释放指数（n）

骨架的几何形状	扩散-控制传递系统（Ⅰ型）	溶胀-控制的传递系统（Ⅱ型）
软块状	$n=0.5$	$n=1$
圆柱状	$n=0.45$	$n=0.89$
球形	$n=1$	$n=0.85$

2. 溶胀-控制的传递

溶胀-控制释放系统中，药物最初分散在玻璃态的聚合物中，药物不能穿过玻璃态聚合物扩散。在凝胶材料发生溶胀结构变化时，如自由体积理论所阐明的那样，药物的扩散性发生变化。在溶胀的凝胶中药物释放特性发生变化，药物释放特性曲线不是扩散支配型那样单纯的药物释放量与时间的 1/2 幂成正比的，此时凝胶边吸水边释放药物，药物释放的速度是吸水速度的函数。如果凝胶的溶胀速度比药物的扩散速度小得多，则药物释放成为完全依据凝胶溶胀行为的模式。正如图 3-19 所示，药物水凝胶可发生溶胀力驱使的相转变，从有包埋药物分子的玻璃态转变为分子能够在其中比较快的扩散的黏弹态。

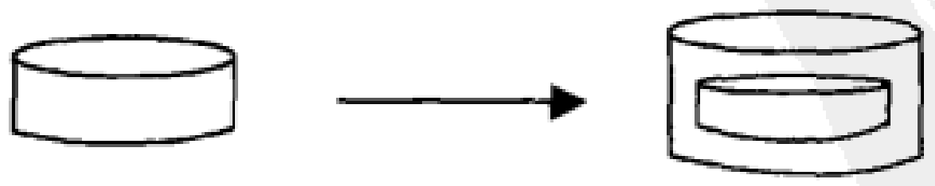


图 3-19　羟丙甲纤维素的片剂由玻璃态转变为黏弹态的水凝胶示意图

此时，药物分子的释放速率取决于凝胶的溶胀速率，图中所示是某种药的羟丙甲纤维素骨架片，药物一般是储存在干的玻璃态的骨架中，口服之后在胃肠道中只要溶胀并达到玻璃态转变温度，羟丙甲纤维素吸收液体很快地

由玻璃态转变为黏弹态。此时，被载入的药物释放，进而被黏膜吸收。药物的传递速率则可以由水转移的速度以及凝胶层的厚度来控制（图 3－20）。

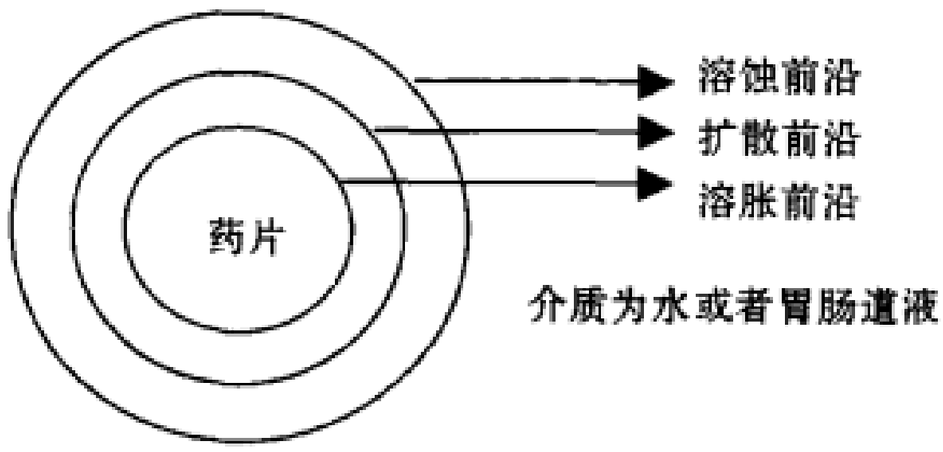


图 3－20　HPMC 制成的药片在水中溶胀形成凝胶的缓慢过程

在分析溶胀－控释机制时，药物扩散时间和聚合物松弛时间的相对重要性可以用德博拉数（De）来表示［在本章第三节中已有叙述，详见式（3－21）］。

在溶胀－控制系统中 De≈1 时，由于大分子松弛与释放的扩散效应相当，共同影响药物的传递，描述由水凝胶的骨架扩散－控释药物释放的经验性幂定律［式（3－42）］也可以用来表述溶胀－控制传递系统。

为了进行更严密的描述，其中引进了一些表征药物经水凝胶释放的参数—无量纲的溶胀界面值（swelling interface number，Sw）来描述水凝胶溶胀前沿的移动。

$$Sw = \frac{v\delta\ (t)}{D} \qquad (3-43)$$

式（3－43）中：v 是水凝胶溶胀前沿的速度；D 是药物在溶胀条件下的扩散系数，对于一个软块（slab）系统来说 Sw≪1，药物经溶胀区的扩散远快于玻璃态－黏流态界面移动时，可期望为零级释放。当 Sw≫1 时，即溶胀前沿的移动快于药物的释放，药物通过溶胀凝胶层释放，也为 Fick 扩散过程；当 $Sw = 1$ 时，为非 Fick 扩散，非零级释药。

如图 3－21 所示，假定凝胶内部可分为完全溶胀（黏流态）区域和非溶胀（玻璃态）区域时，v 为这时的边界层的推进速度；$\delta\ (t)$ 是 t 时溶胀区域的厚度；D_i 是在溶胀区域中的药物扩散系数。

表 3－8 列有常见的一些几何结构常数的 n 值，把药物释放的行为与相应的凝胶溶胀变化的参数 De 和 Sw 相比对，将凝胶释放的行为分类，凝胶的结构变化小时（De≫1 或 De≪1），即水化边界层的推进速度比药物扩散

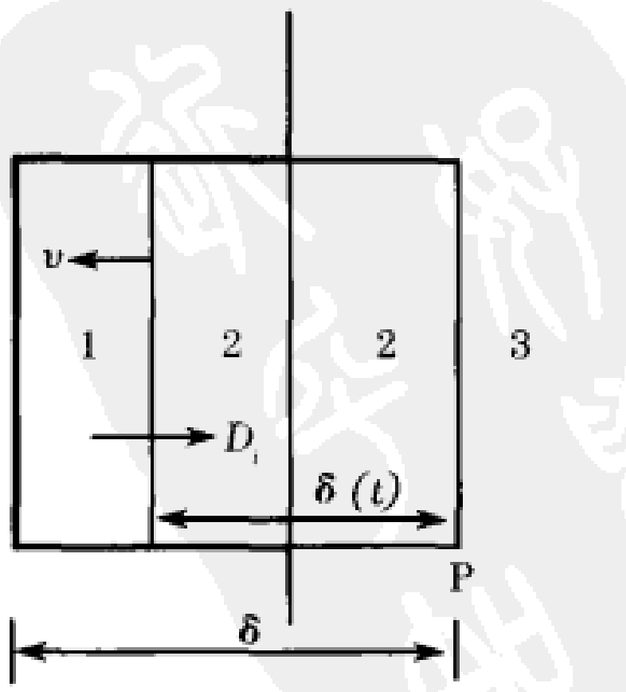


图 3－21　药物由溶胀的聚合物释放示意

1－玻璃态区；2－黏流态区；3－溶剂；

S－边界层；P－聚合物与溶剂的界面；

速度快得多时，可视为0.5Fick型扩散；另一方面，高分子链发生松弛与药物扩散速度处于De为1左右，并且，溶胀区的药物扩散速度比水化边界层的推进速度快得多（Sw≪1）时，则可看到 $n=1$ 的零级释放。若Sw=1时，则成为 $n>0.5$ 的非Fick型释放。因此，可以认为De和Sw是研究凝胶释放药物方面的两个重要参数。

表3-8 药物释放行为的分类

药物释放的模型	常见的一些几何结构的释放指数，n	De	Sw
Fick型扩散	0.5	≪1或≫1	≫1
非Fick型扩散	0.5	≈1	≈1
Ⅱ型迁移	1	≈1	≪1

建立药物水凝胶传递模型有一定的复杂性，现在的研究正在逐步深化之中，对于一些高层面的研究提示了其中复杂的机制，特别是生物降解水凝胶、智能水凝胶、原位水凝胶、仿生水凝胶等，涉及的影响因素很多，在水凝胶控释制剂的设计中，要调节药物释放速率、建立准确释放模型虽然很重要，但也不是轻而易举的。文献中已有很多基础的研究报道，但是所建立的模型中很多的参数还不容易求得，而且随着作用时间或作用位置的改变，要准确的描述它的释放图像很困难。特别是在微粒分散系中，由于突释效应、复杂的几何形状，体内体外的释放的相关性等因素，因此要建立准确的模型更是严重的挑战。

四、水凝胶的制备

通过合理的材料选择和聚合物网络设计可以控制、调节水凝胶骨架中药物的释放速率和释放的形式。

表3-9 水凝胶制剂设计的依据

设计的依据	设计的变量
传运性质	
分子分散	影响扩散系数的因子：药物相对分子质量的大小、聚合物的相对分子质量、交联度、聚合物与药物的相互作用等；水凝胶的降解速率
物理性质	
形成凝胶的机制、条件	聚合物、交联剂、引发剂的浓度；温度、pH、离子强度；聚合物的相对分子质量；机械强度；降解基团的浓度；反应基团的浓度
结构性质	
生物降解性	
对外界刺激的反应	
生物学的性质	
生物相容性	组织毒性；能否形成被膜

在上述设计的变量中最重要的是药物的扩散系数，它受药物分子大小、聚合物网络的性质、水凝胶交联度的影响，尤其以交联度的影响甚大。如果说水凝胶的结构中含有离子团，水凝胶中包裹的药物和它的功能团就能相互作用，从而影响药物的扩散系数。聚合物的物理性质也影响药物释放，例如

相对分子质量、组成、起始剂或聚合物的浓度影响水凝胶的溶胀作用与降解作用。环境刺激因素对水凝胶网络的作用也能够影响药物传递的量与速率。有时候即使严格控制这些物理影响因素，在制剂应用时，仍然也可能在生物体内造成局部的炎症伤害作用。例如能够在生物体内植入的给药装置周围形成一层生物纤维性的薄膜，包围着药物装置，从而增加药物扩散的屏障，因而可能限制药物的释放速率。由上所述，在制备的时候应该考虑以下这三个因素：聚合物材料的选择，制备方法，装置的表面织态。

物理凝胶的制备在药剂学中常见，很多的高分子药用材料经过水化或简单的氢键交联、静电交联、分子间力和互穿作用等就可以实现。

在制备时必须根据聚合物的性质，选择适当的温度、pH、敏感离子、溶剂等条件。在上文中及以后各论部分都有详细介绍，在此不再赘述。

上述凝胶的形成过程比较温和，一般在室温就可以形成，很少使用有机溶剂；有些材料甚至在动物或人体组织中能形成原位凝胶。目前药用高分子材料中用于水凝胶制备的天然的聚合物（壳聚糖、海藻酸钠、胶原、纤维蛋白、明胶、透明质酸、葡聚糖等）具有生物相容性、生物降解性和支持细胞活动的生物学性质。而合成的聚合物不具有这些固有的性质。但是合成的聚合物单体（其单体如羟乙甲基丙烯酸酯、*N*－2－羟丙丙烯酸酯、*N*－乙烯吡咯烷酮、*N*－异丙基丙烯胺、醋酸乙烯、丙烯酸、甲基丙烯酸、聚乙二醇丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯、聚氧乙烯二丙烯酸酯或二甲基丙烯酸酯等）广泛地被用作水凝胶的合成。合成聚合物的结构明确，可以做成降解的或有特殊功能性的聚合物，也可以与天然聚合物作用而改性，以实现药剂学的需要。

五、水凝胶的应用

水凝胶具有良好的物理化学性质和生物相容性，使其在药剂学中的应用倍受重视[1]，与疏水聚合物相比，水凝胶与被载入在其中的药物或生物活性分子的相互作用影响极其微小，可使被载入的物质长时间的保持活性。利用这一特点，特别是环境敏感水凝胶作为智能聚合物，为设计和制备自调式给药系统和在生物工程方面的多种新应用提供了可行性。

水凝胶在药物中的应用，特别是对于蛋白质和多肽类药物的传递上具有重要的地位。由于这类药物容易水解，所以在血浆中循环的时间特别短，肾清除率很高，为维持疗效，往往每天要静脉注射多次，以保持它在治疗窗的范围内，病人并不欢迎如此给药的方式，由于高剂量能够引起局部毒性和引

（1）关于水凝胶在口服制剂中黏附性的应用，学术界的意见不一，特别是关于胃滞留的生物黏附性制剂的研究，有人认为这类制剂对延长胃的黏附时间无效，其原因有两点：由于在黏附时必须要克服胃壁的强大的排空推动力；胃黏膜具有连续性的、高度的黏液更新过程。但是，有的研究则认为聚丙烯酸酯对胃肠道的黏膜具有较大的黏附力。如：聚卡波菲能够黏附在胃黏蛋白上皮细胞的表面。也有人证明壳聚糖及其衍生物对胃黏膜具有黏附性。壳聚糖的微球用 W/O/W 型复乳制成微球，微球显示有很大的黏膜吸附性质。

起全身性的免疫反应，现在普遍都认识到亲水的聚合物可以屏蔽那些被包裹的多肽或蛋白质引起有害的影响，例如触发宿主的免疫反应；还具有在比较缓和的条件下制备的优势。已经有应用水凝胶的设计以达到缓释靶向和屏蔽生物活性药物有害影响的目的；利用水凝胶的物理化学特性可以制成各种功能性的缓释或速释的制剂，以应对外部条件的改变（pH、温度），用来调节药物释放速度，并大大的提高生物药物的治疗效果。

水凝胶可以调制成具有黏附性的制剂，促进药物的靶向给药，特别是无损伤的给药或黏膜给药，目前比较寄以期望的天然的聚合物（如壳聚糖）和合成单体（如丙烯酸）都具有这方面的优势。

水凝胶在生物体内具有屏蔽作用，由于它的亲水性能够增加体内的传递制剂的循环时间，通过逃避宿主的免疫反应以及减小吞噬细胞的活性，例如PEG化的水凝胶纳米粒，具有排除酶对药物的降解的作用。PEG化的金纳米粒是对肿瘤靶向传递很好的载体。

用于生物体内时，生物降解的水凝胶优于不降解的水凝胶，降解的水凝胶不需要外科手术把植入的、释放药物后的残留物取出。成功的应用降解的聚合物具有重要的前景。

参 考 文 献

[1] 何曼君．高分子物理（修订版）[M]．上海：复旦大学出版社，1990.

[2] 甘景镐．天然高分子化学 [M]．北京：高等教育出版社，1993.

[3] 郑俊民．药用高分子材料学 [M]．北京：中国医药科技出版社，1993.

[4] 梁晖，卢江．高分子科学基础 [M]．北京：化学工业出版社，2005.

[5] 苏德森，王思玲．物理药剂学 [M]．北京：化学工业出版社，2004.

[6] Nikolaos A，Peppas，Atul R. Khare. Preparation，structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release [J]. Adv Drug Deliv Rev，1993，(11)：1－35.

[7] Park K，Shalaby W，Park H. Biodegradable hydrogels for drug delivery [M]. Pennsylvania；CRC Press，1993.

[8] Wu S. Surface and interfacial tensions of polymer melts. Ⅱ. Poly (methyl methacrylate)，poly (n－butyl methacrylater) and polystyrene [J]. J Phys Chem，1970，74：632－638.

[9] Kaelble DH，Moacanin J. A surface energy analysis of bioadhesion [J]. Polymer，1977，18：475－482.

[10] Ritger PL，et al. A simple equation for description of solute release. J Control Release [J] 5，23－36.

[11] Mathiowitz E，Chicking，Donald E. Lehr，CM. Bioadhesive drug delivery systems [M]. New York；Marcel dekker，Inc，1999. 1－83.

[12] Lee. PI. Controlled release systems fabrication technology [M]. Vol. Ⅱ. Boca Raton，FL；CRC Press，1988.

[13] Kim CJ. Adevansed pharmaceutics；physicochemical principles [M]. Boca Raton，Florida；CRC Press，2004，72－82.

[14] Kydonieus AF, Bemer B. Transdermal delivery of drugs [M]. Vol. I. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1987.
[15] 顾雪蓉，朱育平. 凝胶化学[M]. 北京：化学工业出版社，2005.
[16] Lin CC, Metters AT. Hydrogels in controlled release formulatios: Network design and mathematical modeling[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2006, 58: 1379 - 1408.
[17] 徐晖，丁平田，郑俊民. 聚合物系统中药物的非扩散控制释放[J]. 药学学报，2000，35：710 - 714.
[18] Peppas NA, Bures P, Leobandung W, et al. Hydrogels in pharmaceutical formulations [J]. Euro J Pharm Biopharma, 2000, 50: 27 - 46.

第四章

药用天然高分子材料

药用天然高分子材料广泛存在于自然界，如大家所熟悉的多糖类淀粉、纤维素和海藻酸和蛋白质类明胶等，它们既是人类和动物食物的来源，也是医药工业的材料。

天然的高分子材料，一般都必须经过物理或化学的加工处理，使其符合药用和制剂生产的特殊需要，其品种、规格繁多，已是药剂新技术领域不可替代的材料。

药用天然高分子材料及其衍生物，有的溶于水，有的不溶于水，有的可被生物降解，有的不能被消化，有的仅供外用，但绝大部分的药用天然高分子材料无毒、应用安全、性能稳定，价格低廉，它是选择药用辅料时不可忽视的部分。

近年来，改性的具有独特理化性质的和多功能的天然高分子材料的应用改变了药物剂型的面貌，如各种改性的纤维素等。大部分改性的水溶性纤维素醚具有多种功能：水可溶性、双溶剂可溶性（某些有机溶剂与水混合液）、热胶凝性、非离子性、表面活性、代谢惰性、无显著臭和味、pH 稳定性、保湿性、增稠性、成膜性和黏附性等，使其在药物制剂处方中的应用备受青睐，限于篇幅本章仅介绍见于法定文件的材料。

第一节　淀粉及其衍生物

一、淀粉和氧化淀粉

（一）淀粉

1. 来源与制法

淀粉（starch）广泛存在于绿色植物的须根和种子中，根据植物种类、部位、含量不同，各以特有形状的淀粉粒存在。在玉米、麦和米中，约含淀粉75%以上，马铃薯、甘薯和许多豆类中淀粉含量也很多。药用淀粉多以玉米淀粉为主，中国是玉米生产大国，药用淀粉年产量在万吨以上，尤其是在引进国外先进设备的基础上，大大提高了麸质分离和精制工序的效率，使淀粉质量有进一步提高。近年来，由于化学合成辅料的问世，出现了新辅料部分

取代药用淀粉的趋势，但淀粉目前仍然是主要的药用辅料，因为它具有许多独特的优点。如无毒无味，价格低廉，来源广泛，供应十分稳定。故迄今为止，仍不失为最基本的药用辅料之一。

淀粉的生产主要是物理过程，其工艺过程有以下几部分。

（1）原料预处理　筛选玉米，风力除尘，水洗，磁力吸铁，除去机械性杂质。

（2）浸泡　用0.25%～0.30%的亚硫酸，于48～50℃浸泡玉米2天以上，使玉米软化并除去可溶性杂质。

（3）粗破碎　用脱胚机将玉米破碎成10～12瓣，但不能损坏胚芽，用分离器分离去除胚芽。

（4）细研磨　将玉蜀黍稀浆用锤式粉碎机及金刚砂磨进行细研磨，用曲筛、转筒等设备过筛，得粗淀粉乳。

（5）分离、脱水、干燥　将粗淀粉乳经细斜槽和真空吸滤器分离去除蛋白质，于低压低温干燥1～1.5h，经粉碎过筛可得水分在13%的淀粉。

2. 化学结构和组成

淀粉是天然存在的糖类，它是由两种多糖分子组成，一为直链淀粉（amylose），另一为支链淀粉（amylopectin），它们的结构单元是*D*－吡喃环形葡萄糖，直链淀粉是以α－1,4苷键连接的葡萄糖单元，相对分子质量为3.2×10^4～1.6×10^5，此值相当于聚合度*n*为200～980，直链淀粉由于分子内氢键作用，链卷曲成螺旋形，每个螺旋圈大约有6个葡萄糖单元，其分子链构象见图4－1，直链淀粉化学结构式见图4－2。

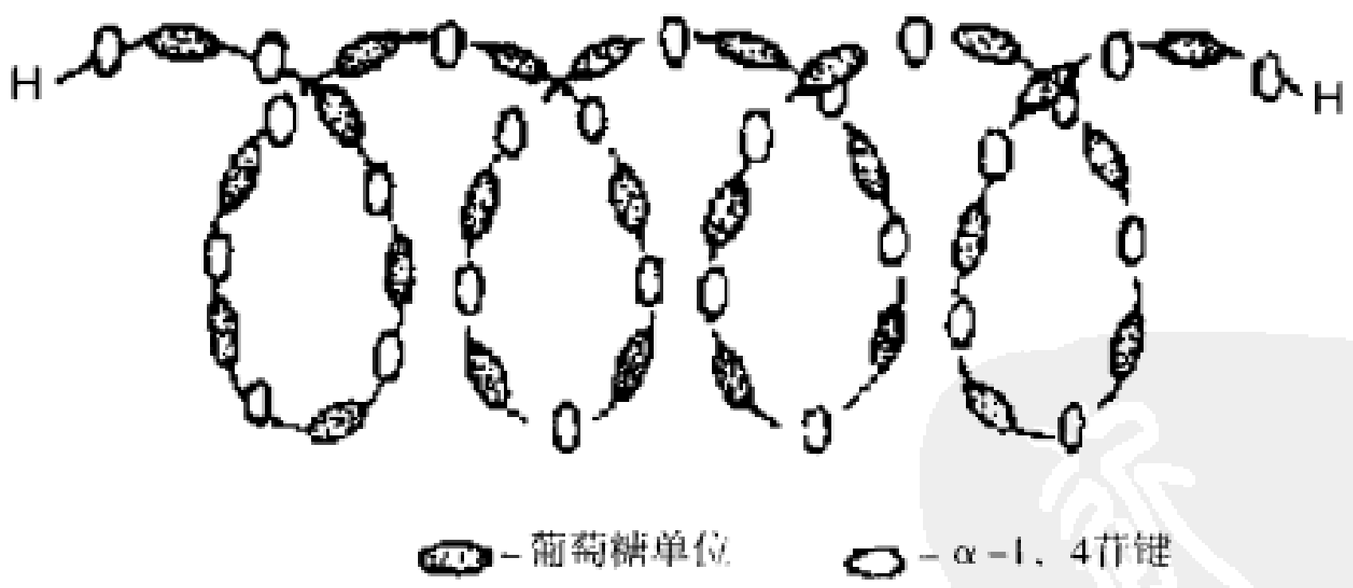


图4－1　直链淀粉螺旋状构象示意图

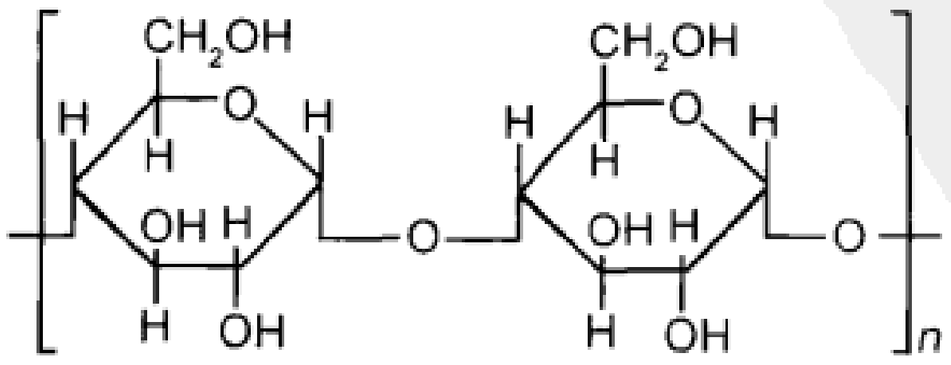


图4－2　直链淀粉化学结构式

支链淀粉是由 *D* - 葡萄糖聚合而成的分支状淀粉，其直链部分也为 α - 1,4 苷键，而分支处则为 α - 1,6 苷键，支链淀粉的相对分子质量较大，根据分支程度的不同，平均相对分子质量范围在 1000 万 ~2 亿，相当于聚合度为 5 万 ~100 万，一般认为每隔 15 个单元，就有 1 个 α - 1,6 苷键接出的分支。支链淀粉分子的形状如高粱穗，小分支极多，估计至少在 50 个以上，见图 4 - 3，支链淀粉的化学结构式见图 4 - 4。1984 年 Lineback 提出了新的淀粉颗粒模型，如图 4 - 5 所示。他主要是基于支链淀粉分子为“团簇”的概念。而直链淀粉随机或呈螺旋结构存在，这取决于颗粒中的脂类物质（因为大多数谷类淀粉存在这类物质）。在各种淀粉中，直链淀粉约占 20% ~25%（玉米淀粉最高，木薯较低），支链淀粉约占 75% ~80%（糯玉米淀粉几乎全部为支链淀粉）。然而，经过培育的高直链淀粉玉米品种含直链淀粉可以达到 65% 左右，而蜡质淀粉（waxy starch）中却仅含少于 1% 的直链淀粉。实验室分离提纯直链淀粉和支链淀粉的方法一般用正丁醇法，即用热水溶解直链淀粉，然后用正丁醇结晶沉淀分离得到纯直链淀粉。

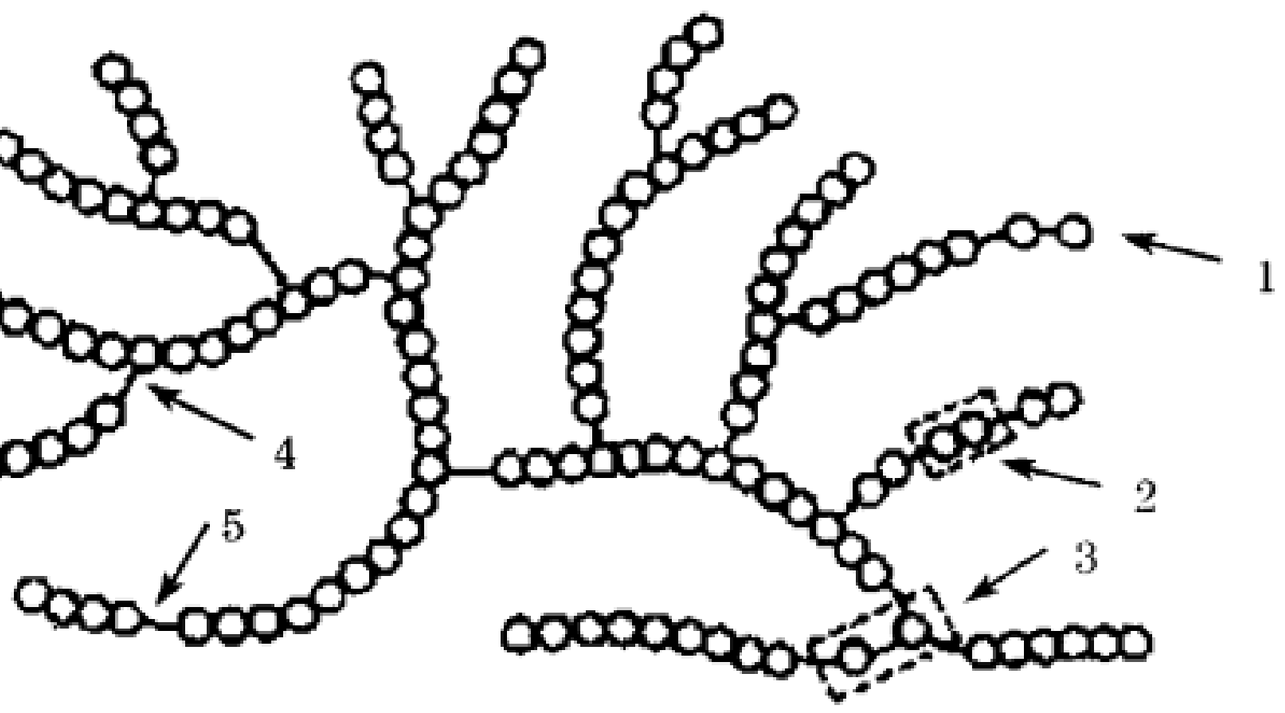


图 4 - 3　支链淀粉链型构想示意图

1 - 葡萄糖单位；2 - 麦芽糖单位；3 - 异麦芽糖单位；4 - α - 1,6 苷键；5 - α - 1,4 苷键

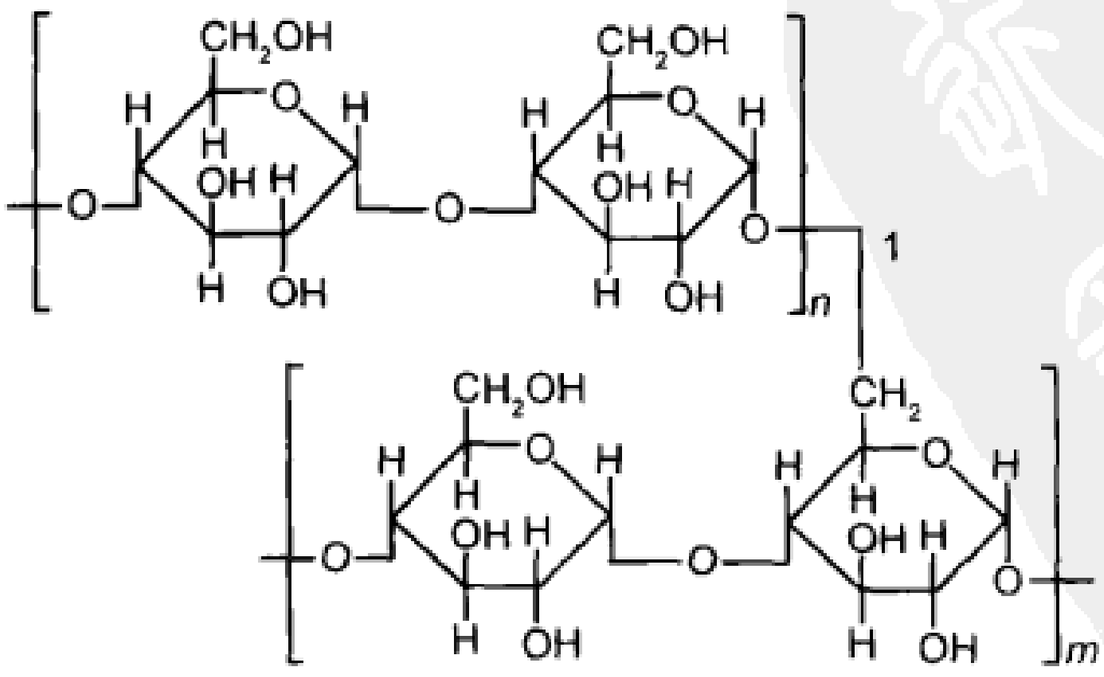


图 4 - 4　支链淀粉化学结构式

m - 支链聚合度；*n* - 主链聚合度；1 - α - 1,6 苷键

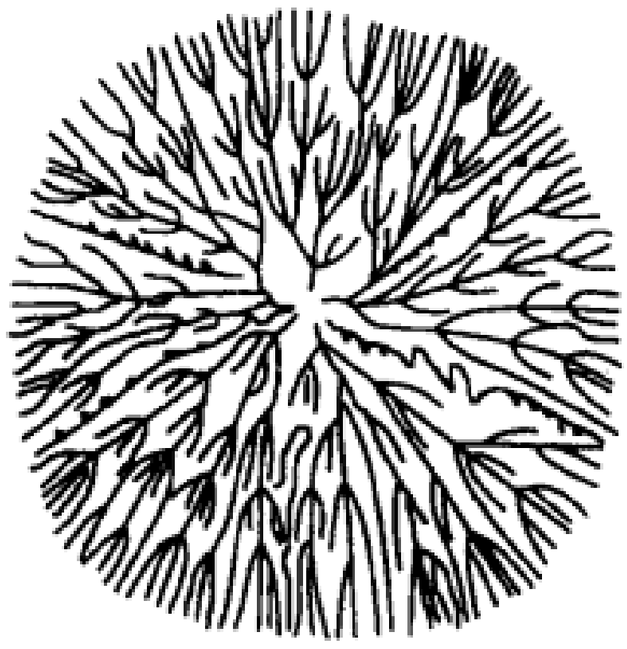


图4-5　淀粉大分子颗粒示意图

淀粉是葡萄糖的聚合物，每个葡萄糖单元中含有2个仲醇和1个伯醇，在每一个分子的末端单元，有3个仲醇和1个伯醇，而首端单元含有2个仲醇和1个伯醇，1个内缩醛羟基，这些醇基与一般醇类（如甲醇，乙醇）一样能进行酯化或醚化反应，20世纪以来将淀粉改性为醋酸酯、丙酸酯、丁酸酯、琥珀酸酯、油酸酯、甲基丙烯酸酯和乙基醚、氰乙基醚、羧甲基醚、羟丙基醚等的衍生物相继取得成功，但对其性能的研究还不充分，它们在医药和其他工业方面的应用远不如纤维素衍生物广泛。

3. 性质

玉米淀粉为白色晶性粉末，松密度0.462g/cm^3，无臭，如生产时蛋白质分离不充分，则易变质，有臭气和酸味。淀粉颗粒在显微镜下可见为多角形或球形，大小在2～45μm，淀粉不溶于水、乙醇和乙醚等，但吸湿性很强，淀粉的表面由于其葡萄糖单元的羟基排列于内侧，故其呈微弱的亲水性并能分散于水，与水的接触角为80.5～85.0°。在常温常压下，淀粉有一定的平衡水分，谷类淀粉为10%～12%，薯类淀粉为17%～18%。

淀粉在5%的冷乙醇和冷水中不溶解，在37℃水中迅速膨胀5%～10%，pH几乎对溶胀无影响。在60～80℃热水中能发生溶胀，直链淀粉分子从淀粉粒中向水中扩散，形成胶体溶液，而支链淀粉则仍以淀粉粒残余的形式保留在水中，二者用离心法很容易分离。这种现象的原因是：在淀粉粒中，支链淀粉构成有序的立体网络，其中间为直链淀粉所占据，形成固体溶液，在热水中，处于无序状态的螺旋结构的直链淀粉分子，伸展成线形，脱离网络，故而分散于水，而分离了直链淀粉以后的溶胀淀粉粒，在热水中加热并加搅拌后可形成稳定的黏稠胶体溶液，冷却后仍不变化，这种支链淀粉经脱水干燥后，粉碎成粉末，仍易在凉水中溶胀并分散成胶体溶液；而分离出来的直链淀粉分散液虽经同样干燥，在热水中也不复溶。

淀粉粒中的淀粉分子有的处于有序态（晶态），有的处于无序态（非晶态），在偏光显微镜下呈现双折射现象是晶态结构的反映。淀粉在水中加热至60～70℃，开始膨化，至糊化温度时（70～75℃），瞬时大量膨化，体积增加数倍，此时双折射消失，淀粉粒破裂，视浓度不同，可形成糊、凝胶或溶胶。淀粉形成均匀糊状溶液的现象称为糊化（gelatinization）。淀粉糊化温度因品种而异，玉米淀粉、马铃薯淀粉和小麦淀粉的糊化温度范围较窄，玉米淀粉62～72℃，马铃薯淀粉56～66℃。直链淀粉占有比例大时，糊化困难，甚至置高压锅内长时间处理也不溶解；支链淀粉占有比例大时，较易使淀粉粒破

裂。其他影响糊化的因素有搅拌时间、搅拌速度、酸碱度和添加的化合物等。

糊化后的淀粉又称α化淀粉，将新鲜制备的糊化淀粉浆脱水干燥，可得易分散于凉水的无定形粉末，即可溶性α化淀粉，速溶淀粉制品制造原理就是使淀粉α化。

淀粉凝胶经长期放置，会变成不透明甚至发生沉淀现象，称为“老化”或“退减”作用（retrogradation）。其原因是由于淀粉分子有很多—OH，放置后分子间彼此吸引并通过氢键与邻近分子结合，它们与水的亲和力低，故易于从水溶液中分离，浓度低时生成沉淀，浓度高时，由于氢键作用，糊化的淀粉分子又自动排列成序，形成致密的三维网状结构。故老化可视为糊化的逆转，但老化不可能使淀粉彻底逆转复原成生淀粉的结构状态。老化最适宜温度在2～4℃，高于60℃或低于－20℃都不会老化。含水量在30%～60%的淀粉凝胶易老化，含水量在10%的干燥态及在大量水中则不易发生老化。老化淀粉不易受淀粉酶作用。

淀粉遇碘液显色，是由于它们都呈螺旋结构，且每个螺旋约由6个葡萄糖单元构成，这个螺旋的内径适合碘分子进入，形成碘络合物，从而呈现深蓝色或紫红色，呈色的溶液加热时，螺旋圈伸展，颜色褪去，冷却后又恢复结构，重显颜色。

玉米淀粉的一些物理参数：2%的水混合液pH为5.5～6.5，堆密度0.462g/ml，实密度0.658g/ml，比表面积为0.60～0.75m^2/g；粒径在2～32μm，流动性不良，流动速度为10.8～11.7g/s。淀粉在干燥处且不受热时性质稳定。

4. 应用

淀粉是口服制剂的基本材料，主要用作片剂的稀释剂、崩解剂、黏合剂、助流剂，作为崩解剂用量在3%～15%，作为黏合剂用量在5%～25%，用作稀释剂、填充剂和崩解剂的淀粉，宜用平衡水分小的玉米淀粉和小麦淀粉。近年来，淀粉也被用作新的药物传递系统的辅料。

英国药典、NF现收载的可灭菌玉米淀粉（sterilisable maize starch）是玉米淀粉经化学及物理改性后的淀粉（系用氧氯磷或表氯醇处理，使侧链与直链淀粉交联而成，加入不超过2.0%的氧化镁），遇水或蒸汽灭菌不糊化，是供某些医疗用途（手术和检验手套的润滑剂或扑粉）的改性淀粉。天然淀粉因水敏感性、脆性、强度低而大大限制了它的应用。由于淀粉分子上存在众多活泼的羟基，可以通过氧化反应、交联反应、醚化反应、酯化反应等途径来制备一系列各种性能的淀粉衍生物。

5. 安全性

淀粉应用安全无毒，已列入GRAS，收载入FDA《非活性组分指南》，容许用于片剂、口腔片、胶囊剂、散剂、局部用制剂。淀粉的小鼠腹腔LD_{50}为6.6g/kg。中国药典品不得检出大肠杆菌、活螨，1g淀粉含霉菌应在100个以下，杂菌不得多于1000个。外科手术手套上的灭菌淀粉接触到手术部位能引

起肉芽肿反应。

（二）氧化淀粉（oxystarch）

1. 来源与制法

淀粉在一定的 pH 和温度下与氧化试剂反应所得到的产品称为氧化淀粉，在制剂工业中未见广泛应用。中国药典 2005 版首次收载，其他各国药典未见收载，工业上生产氧化淀粉采用不同的氧化剂，中国药典采用高碘酸盐为氧化剂。淀粉的氧化反应比较复杂，一般有三个类型的基团可以被氧化成羧基和羰基，即还原端的醛基和葡萄糖分子中的伯、仲醇羟基。氧化剂不同，淀粉的氧化机制也不相同。高碘酸氧化一般只发生在 C2 - C3 上，促使 C2 - C3 键断裂，得到双醛淀粉。影响淀粉氧化的因素还包括体系的 pH、温度、氧化剂浓度以及淀粉的来源和结构等。

2. 性质

氧化后淀粉颗粒一般仍保持原淀粉的结晶结构，但是淀粉颗粒的无定形区则发生明显变化，即淀粉颗粒的一部分转变成水溶性物质而流失。氧化淀粉随着氧化程度的增高，其特性黏度和糊化温度都降低，而黏合力增加。

3. 应用

氧化淀粉与天然淀粉相比，广泛地被应用于纺织、造纸、冶金和石油等领域。在食品工业中，氧化淀粉用作低黏度增稠剂。

4. 安全性

未见其他国家药典资料。

二、糊精和麦芽糖糊精

（一）糊精

1. 来源与制法

糊精（dextrin）为部分水解的玉米淀粉或马铃薯淀粉。淀粉很易水解，与水加热即可引起分子的裂解；与无机酸共热时，可彻底水解为糊精或葡萄糖。淀粉水解是大分子逐步降解为小分子的过程，这个过程的中间产物总称为糊精，糊精分子有大小之分，根据它们遇碘 - 碘化钾溶液产生的颜色不同，分为蓝糊精、红糊精和无色糊精等，其相对分子质量由 $4.5 \times 10^3 \sim 8.5 \times 10^4$ 不等。

在药剂学中应用的糊精按淀粉转化条件的不同，有白糊精和黄糊精之分。酸水解一般用稀硝酸，因盐酸含氯离子影响药物制剂氯化物杂质测定。

糊精的制法是在干燥状态下将淀粉水解，其过程有四步：酸化、预干燥、糊精化及冷却。生产时，加热温度不得过高，酸在淀粉中的分布应保证均匀，一般用0.05% ~0.15% 硝酸喷雾，由于淀粉原料一般含水分在 10% ~18%，故需预干燥，在此过程要保持加热温度均匀（用蒸气夹层或油夹层加热），并可在容器上方吹热风以加速除去挥发物及水分。

淀粉转化成糊精可因用酸量、加热温度及淀粉含水量等不同，而得不同

黏度的产品，其转化条件见表4－1：

表4－1 淀粉转化为不同黏度糊精的转化条件

糊精类别	制备条件			反应			黏度
	用酸量	加热温度	淀粉含水量	水解	重排	重聚	
白糊精	高	95～120℃	5%～12%	主要	-	-	低
不列颠胶	低或不用	170～195℃	<5%	很少	较多	-	高～低
黄糊精	中等	150～180℃	<5%	初始阶段	较多	较多	低

2. 性质

糊精为白色、淡黄色粉末，微有异臭。松密度为0.80g/cm^3，含水量5%（*W*/*W*）。不溶于乙醇（95%）、乙醚和丙二醇；缓慢溶解于冷水；极易溶于沸水并形成胶浆状溶液。国内习惯上称高黏度糊精者，其水溶物约为80%。放冷黏度增加，显触变性，剪切作用下黏性降低，静置后成糊或成凝胶，原因是糊精中含有生产时残留的微量无机酸。在干燥态或制成胶浆后黏度缓缓下降。水溶液中，密度、温度、pH或其他特性的改变，糊精分子有聚集趋势。糊精溶液老化、凝胶化则黏度增加，对于溶解性较差的玉米淀粉糊精尤其显著。制备过程中的残留酸能引发进一步水解，并导致溶液逐渐变稀薄。残留的酸（经常存在于溶解性较差的糊精，例如焦糊精）也会导致贮存过程中黏性降低。

3. 应用

糊精在药剂学中可作为片剂或胶囊剂的稀释剂，片剂的黏合剂，也可作为口服液体制剂或混悬剂的增黏剂；糖包衣配方中的增塑剂和黏合剂；混悬剂的增稠剂。

4. 安全性

一般认为，作为辅料应用的剂量下，糊精无毒、无刺激性，已列入GRAS，收载入FDA《非活性组分指南》，容许用于片剂，虽然较大量摄入可能有害，但较大剂量用于营养补充未见不良反应。小鼠静注LD_{50}为0.35g/kg。

（二）麦芽糖糊精

1. 来源和制法

麦芽糖糊精（maltodextrin）是由食用淀粉经合适的酸或酶部分水解而得的麦芽糖与糊精的混合物。主链D－葡萄糖单体以α－1,4苷键相连，支链以α－1,6苷键相连，结构式见图4－6。相对分子质量900～9000，葡萄糖当量（DE）<20（葡萄糖当量是淀粉水解程度的量度，定义为每100g干燥物中所含D－葡萄糖的克数，是该物质的还原能力的函数）。

制法：麦芽糖糊精是由食用淀粉在有水存在的条件下，将淀粉加热，经合适的酸或者酶部分水解而制得麦芽糖糊精。此法系部分地将淀粉水解可得不同链长的葡萄糖单元的聚合物的溶液，然后过滤、浓缩、干燥即得麦芽糖糊精。

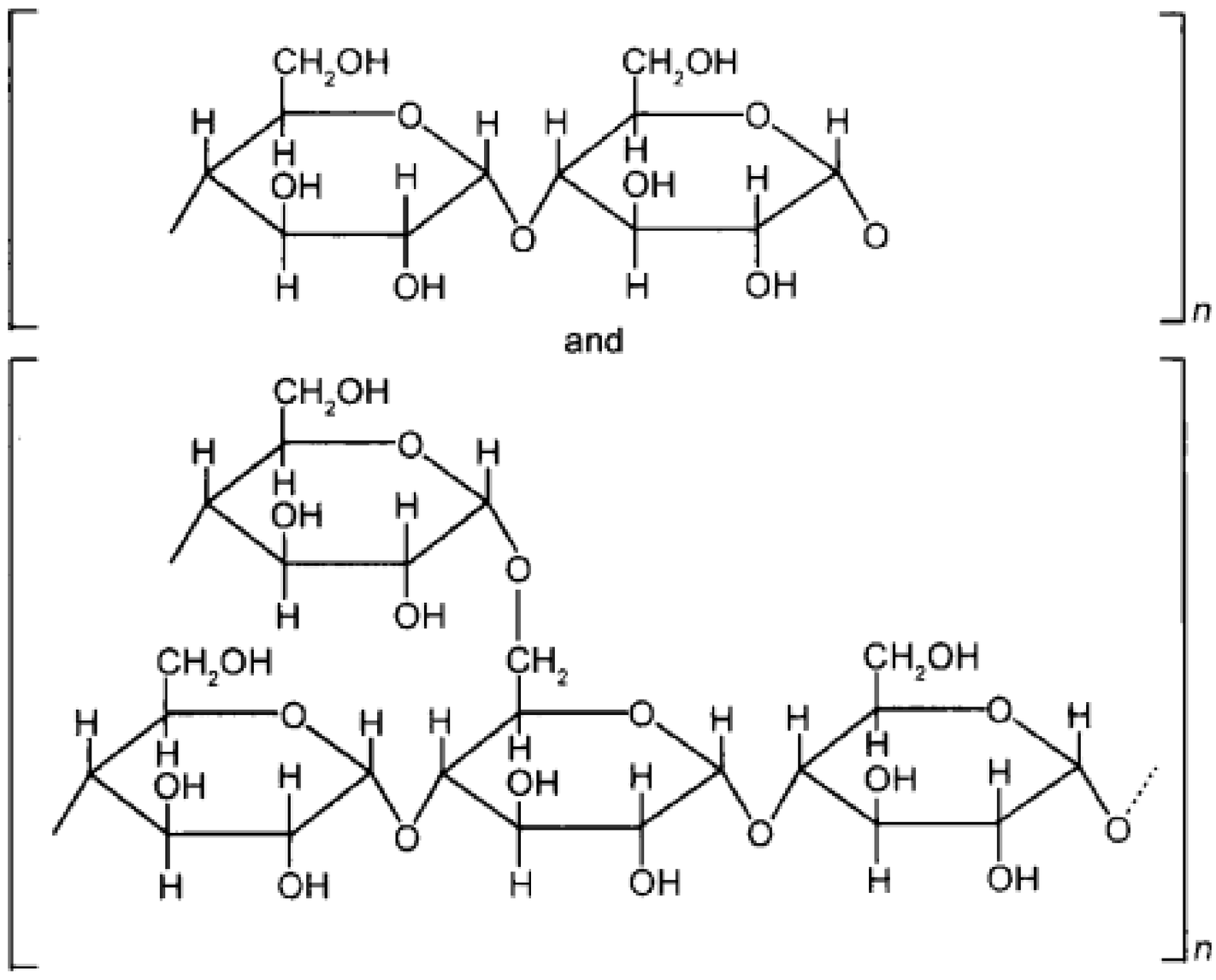


图 4－6　麦芽糖糊精的结构式

葡萄糖当量不同的麦芽糖糊精，其物理性质如溶解度、黏度也不同。本品在 NF、BP、EP 都已收载。

2. 性质

本品为无甜味、无臭的白色粉末或颗粒。本品易溶于水，微溶于乙醇。若其葡萄糖当量提高，则吸湿性、可压性、溶解度、甜度也随之提高，黏度下降。麦芽糖糊精的松密度和休止角很低（28.4～35.2°），松密度为 0.13～0.57g/cm^3。

3. 应用

在直接压片或湿法制粒时，可用作片剂的黏合剂（直接压片 2%～40%、湿法制粒 3%～10%）或稀释剂，它对片剂或胶囊剂的溶出无不良影响；喷雾干燥辅料（20%～80%）；在水性薄膜包衣过程中，可作片剂薄膜包衣材料（2%～10%）；糖浆结晶抑制剂（5%～20%）和溶液渗量调节剂（10%～50%）等。葡萄糖当量较高的麦芽糖糊精尤其适用于咀嚼片处方中。在药物制剂处方中，它可以提高溶液黏度或防止糖浆结晶，并且可作为糖的口服营养代用品。

4. 安全性

无毒、无刺激性。麦芽糖糊精是易消化的糖类，营养值约为 17kJ/g（4kcal/g）。在美国一般认为麦芽糖糊精与人可直接食用的食品成分（符合现行 GMP 规范）的安全性相当，已列入 GRAS，收载入 FDA《非活性组分指南》，英国准许用于非注射用制剂。

三、预胶化淀粉

1. 来源与制法

预胶化淀粉（pregelatinized starch，PGS）又称部分预胶化淀粉、可压性淀粉，它是淀粉经物理或化学改性，有水存在下，淀粉粒全部或部分破坏的产物。工业生产的预胶化淀粉有好几种型号，预胶化玉米淀粉简称为 PCS（pregelatinized corn starch）。我国目前供药用的产品是部分预胶化淀粉，它的制法是将药用淀粉加水混匀，在适当的设备中，控制加工温度在 35℃以下，破坏淀粉粒，部分脱水制得，使含水量降至 10% ~14%；另一种制法是将淀粉的水混悬液（42%）加热（62 ~72℃），破坏淀粉粒，间或加入少量凝胶化促进剂以及表面活性剂，以减少干燥时黏结，混悬液经鼓形干燥器干燥，粉碎即得。国外预胶化淀粉商品 Starch 1500 G（美国 Colorcon 公司）中含有 5% 的游离态直链淀粉，15% 的游离态支链淀粉，80% 非游离态淀粉，不同物理状态的 3 种淀粉的配合，形成其特殊的性能。

2. 性质

预胶化淀粉有不同等级，外观粗细不一，颜色从白至类白色不等，在偏光显微镜下检查其颗粒，有少部分或极少部分呈双折射现象，其外部形状依据制法不同呈片状或边缘不整的凝聚体粒状。扫描电镜观察，预胶化淀粉的表面形态不规则，并呈现裂隙、凹隙等，此种结构有利于粉末压片时颗粒的相互啮合，X－射线衍射图谱显示，原淀粉的结晶峰明显消失。

预胶化淀粉不溶于有机溶剂，微溶以至可溶于冷水，冷水中可溶物为 10% ~20%，它的 10% 水混悬液 pH 为 4.5 ~7.0。

国产预胶化淀粉的松密度为 0.50 ~0.60g/cm^3，粒度分布：无大于 80 目者，大于 120 目者占 5%，通过 120 目者占 95%。

预胶化淀粉的吸湿性与淀粉相似，25℃及相对湿度为 20% ~65% 时，平衡吸湿量为 11% ~17%。在经历不同湿度的环境后，其平衡含水量的变化不大（图 4－7）。由于其具有保湿作用，与易吸水变质的药物配伍比较稳定。

预胶化淀粉有自身润滑性，流动性比淀粉、微晶纤维素好，国内产品休止角为 36.56° 预胶化淀粉有干燥黏合性，可增加片剂硬度，减少脆碎度，可压性好，弹性复原率小。

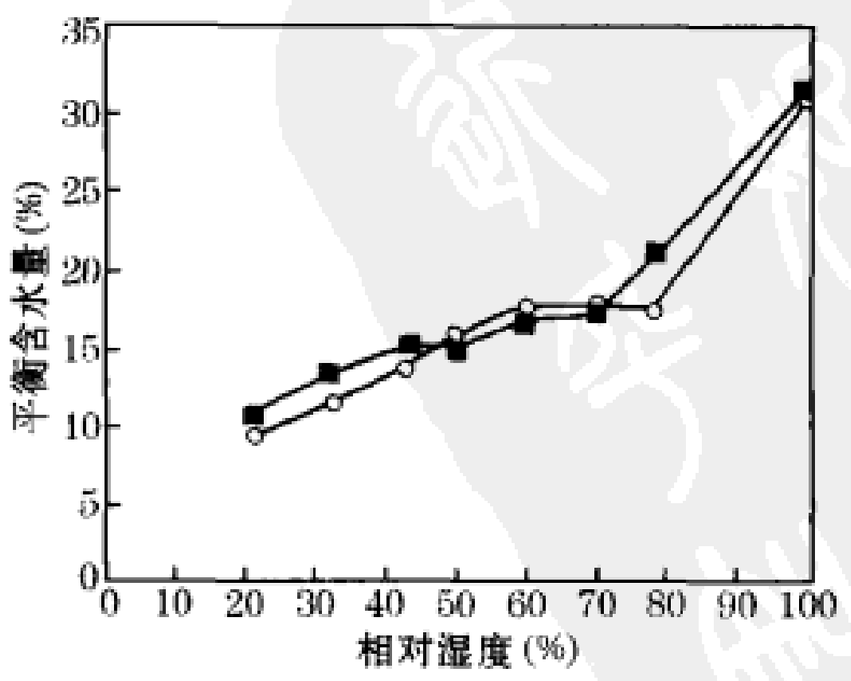


图 4－7　预胶化淀粉的吸水与脱水的等温线。

■—脱水　○—吸水

3. 应用

预胶化淀粉是新型药用辅料，NF、BP、JPE 都已收载，我国卫生部也于 1989 年批准应用，现已收载入药典，在药物制剂领域有

多方面用途，其工艺性能优良：①预胶化淀粉由于其中游离态支链淀粉润湿后的巨大溶胀作用和非游离态部分的变形复原作用，因此具有极好的促进崩解作用，且其崩解作用不受崩解液 pH 的影响；②由于改善药物溶出作用，有利于生物利用度的提高；③改善成粒性能，加水后有适度黏着性，故适于流化床制粒，高速搅拌制粒，并有利于粒度均匀，成粒容易。具有附加功能的预胶化淀粉在生产工艺上的另一重要改变，是较好地控制了其粒度分布，结构紧密的预胶化淀粉具有的黏结性和相对较窄的粒度分布，可使细小颗粒的含量减少，最终有助于减轻压片或胶囊填充时的扬尘问题，并可改善物料的流动性；④低含水量级预胶化淀粉（市场名 Starch 1500LM 含水量低于 7%），如：维生素 C 片、阿司匹林片等遇湿气不稳定的药品用其作为胶囊剂的稀释剂极为稳定。

目前主要用作片剂的黏合剂（湿法制粒应用浓度为 5% ~10%，直接压片 5% ~20%）、崩解剂（5% ~10%），片剂及胶囊剂的稀释剂（5% ~75%）和色素的展延剂等。应用于直接压片时，硬脂酸镁用量不可超过 0.5%，以免产生软化效应。

α 淀粉是全预胶化淀粉的一种，日本局外规也已收载，它不具有崩解性，在药剂学中只作黏合剂用。国外近年开发的 δ 淀粉是一种加水用高压力物理改性的淀粉，可使淀粉溶解度、压制品的溶解度、崩解度、结合性和硬度等都大大改善。

4. 安全性

已收载入 FDA《非活性组分指南》，容许用于胶囊剂、混悬剂和片剂。无毒、无刺激性。但大量口服对身体有害。

四、羧甲淀粉钠

1. 来源与制法

羧甲淀粉钠（sodium carboxymethylstarch，CMSNa），又称乙醇酸淀粉钠（sodium starch glycolate），为聚 α－葡萄糖的羧甲基醚，取代度为 0.5，其结构式见图 4－8，相对分子质量一般在 5×10^5 ~ 1×10^6。各国羧甲淀粉钠因取代度和交联程度的不同而不同。中国药典（2005 年版）记载本品含钠量应为 2.0% ~4.0%。中国浙江菱湖、辽宁丹东第二制药厂及中国台湾永信都有产品。

制法：首先将淀粉与氯乙酸钠在碱性介质中处理，进行羧甲化反应；然后用枸橼酸或其他酸中和，通过物理方法或化学方法，如用磷酰氯或偏磷酸钠进行交联化反应即得，反应式见式（4－1）。

$$[C_6H_7O_2(OH)_3]_n \cdot nx\,NaOH + nx\,ClCH_2COOH \longrightarrow$$
$$[C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(OCH_2COONa)_x]_n + nx\,NaCl + nx\,H_2O \qquad (4-1)$$

2. 性质

羧甲淀粉钠为白色至类白色、无臭无味、自由流动的粉末，松密度为

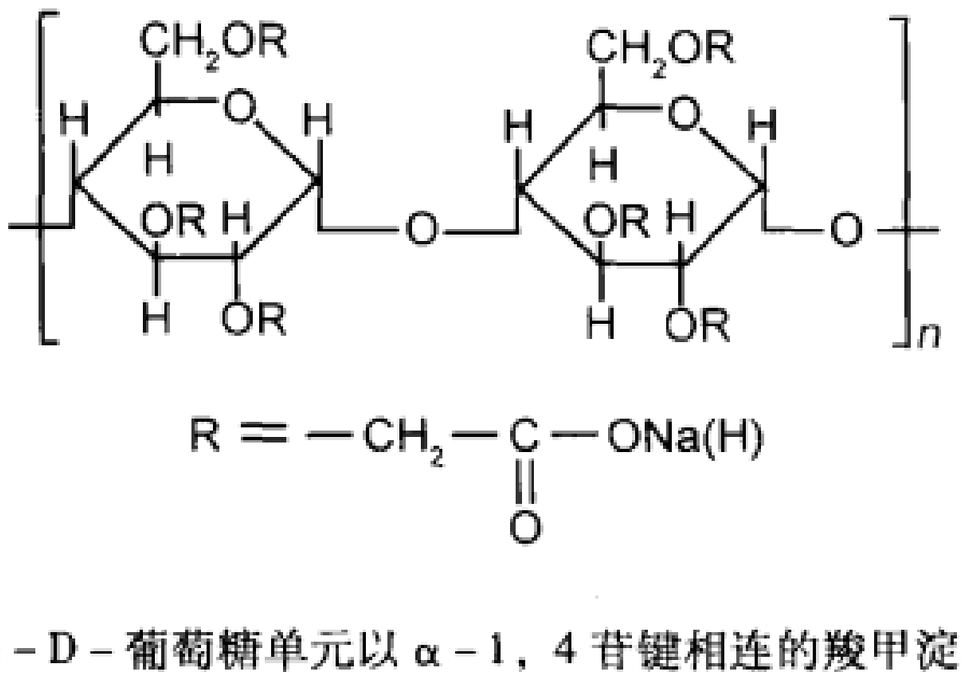


图4-8 α-D-葡萄糖单元以α-1，4苷键相连的羧甲淀粉钠结构图

n-聚合度

0.75g/cm³，镜检呈椭圆或球形颗粒，直径30~100μm。3.3%（*W/V*）水分散液pH为5.5~7.5。松密度：0.756g/cm³；轻敲密度：0.945g/cm³。羧甲淀粉钠的物理化学性质和其崩解作用受交联度和羧甲基化程度的影响。

羧甲淀粉钠可以2%（*W/V*）的浓度分散于水，静置时形成高度水化的溶胀层。乙醇（95%）中溶解度约2%，不溶于其他有机溶剂，在水中的体积能膨胀300倍。2%的混悬液pH5.5~7.5时黏度最大而稳定。pH低于2时，析出沉淀，pH高于10时，黏度下降。本品一般含水量在10%以下，但有较大的吸湿性，25℃及相对湿度为70%时的平衡吸湿量为25%，故需密闭保存，防止结块。

3. 应用

羧甲淀粉钠作为胶囊剂和片剂的崩解剂广泛应用于口服药物制剂中，其中包括直接压片和湿法制粒，在湿法制粒时，将羧甲淀粉钠加入颗粒内部，其润湿时起黏合剂的作用，而在颗粒干燥后又能起崩解剂的作用。通常在片剂中用量为2%~8%，一般情况下2%已足够，但最佳用量为4%，由于快速吸水、溶胀，达到快速崩解作用。它是某些口崩片的理想辅料，尤其是在湿法制粒压片或制剂体积较小时。很多崩解剂的崩解作用受疏水性辅料（如润滑剂）的影响，但是羧甲淀粉钠受其影响较小。

羧甲淀粉钠也可用作助悬剂。

4. 安全性

无毒，无刺激性，是安全的口服辅料。中国药典、USP/NF、BP和JPE已收载。已列入FDA《非活性组分指南》。

五、羟丙淀粉

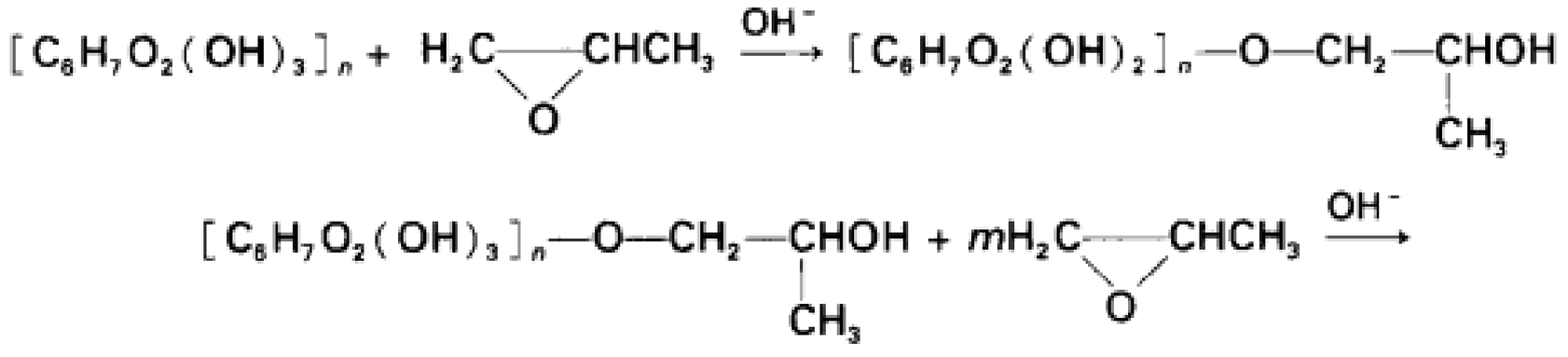
1. 来源与制法

羟丙淀粉出现在20世纪30年代末，它不仅具备羟乙淀粉所具有的许多优良特性，更主要的是环氧丙烷比环氧乙烷沸点高，制造过程更安全。但环氧丙烷价格较高，衍生反应效率较低，限制了它的广泛应用，直到20世纪50

年代，美国 FDA 批准羟丙淀粉可作为食品的添加剂，才开始大量工业生产。

2004 年版的 JPE 已有收载。其中规定羟丙基的含量在 2.0% ~7.0%。

制法：用玉米淀粉为原料，在 NaOH 的碱性条件下，以环氧丙烷为改性剂制得。在制备羟丙淀粉的时候，环氧丙烷不仅能与淀粉中的葡萄糖单元的三个活性羟基中的任何一个起反应，还能与一取代的羟丙基发生反应，形成聚氧丙基支链。从而形成摩尔取代度（m）超过 3 的反应的产物，反应式见式（4-2）。



$$[C_6H_7O_2(OH)_3]_n + H_2C\text{—}O\text{—}CHCH_3 \xrightarrow{OH^-} [C_6H_7O_2(OH)_2]_n\text{—}O\text{—}CH_2\text{—}CHOH\text{—}CH_3$$

$$[C_6H_7O_2(OH)_3]_n\text{—}O\text{—}CH_2\text{—}CHOH\text{—}CH_3 + mH_2C\text{—}O\text{—}CHCH_3 \xrightarrow{OH^-}$$

$$[C_6H_7O_2(OH)_3]_n\text{—}O\text{—}[CH_2\text{—}CHO]_m\text{—}H \qquad (4-2)$$

羟丙淀粉的制备方法有湿法、干法和溶剂法。

（1）湿法　湿法最常用，一般用于制备低摩尔取代产品（MS≤0.1），湿法反应温和，安全性好，产品保持颗粒状，反应完成后易于过滤、水洗。可制得纯度较高的产品，缺点是反应时间长，产物取代度低，且有副产物生成。

（2）干法　干法生产是指淀粉颗粒直接与环氧丙烷的气固相反应。干法的优点是：产品色彩洁白，取代度较高，需要高温高压，危险性较大。

（3）溶剂法　溶剂法是将碱化的淀粉悬浮在非水溶剂中（甲醇、乙醇或异丙醇等），在搅拌下加入氢氧化钠，然后通入环氧丙烷试剂，反应结束后，除去溶剂，再经中和、水洗、干燥等步骤精制而成。此法工艺简单，条件温和，安全性好，收率高，产物取代度高，易于过滤、水洗。但溶剂昂贵，易燃，有毒，回收难。

2. 性质

本品为能够自由流动的白色或近白色的粉末，pH 为 4.5 ~7.0［10%（*W*/*V*）的水分散液］，在水中不溶，也不溶于乙醚和乙醇。在高湿度下稳定，在乳剂系统中 pH 3 ~9 的范围内也是稳定的。羟丙淀粉为羟丙基与淀粉的聚醚，醚键的稳定性高，不易断裂，不易脱落，受电解质或 pH 的影响小。羟丙基醚化的淀粉，减弱了淀粉颗粒结构内部氢键的强度，随着摩尔取代度的增加，糊化温度下降，所以在冷水中易膨胀，形成凝胶的透明度高，稳定性高，可在低温存放。羟丙淀粉成膜性好，保水性好。本品可与阳离子（单价、二价）、油类或硅油等配伍。

3. 应用

在制剂工业中，可作为控释片剂的骨架和直接压片的亲水性骨架材料，与角叉胶混合可用于制备软胶囊，其他可以作为黏合剂、崩解剂、乳化剂、增黏剂、增稠剂。

4. 安全性

本品用于口服制剂，其口服无毒。美国 FDA 列为 GRAS 的辅料品种。2007 年第 5 版的《药用辅料手册》已收载。

第二节 纤 维 素

纤维素（cellulose）是植物纤维的主要组分之一，广泛存在于自然界中，药用纤维素的主要原料来自棉纤维，少数来自木材。棉纤维含纤维素 91% 以上，木材含纤维素较低，约在 40% 以上。棉纤维附着在棉籽表面，长度较短的纤维称为棉绒，先摘下的上等棉绒一般用来制造棉絮，二次或三次摘下的棉绒一般供化学工业加工生产纤维素酯与醚。

纤维素分子为长链线型高分子化合物，它的结构单元是 D－吡喃环型葡萄糖，每个纤维素大分子是由 n（M/162）个葡萄糖互以 β－1，4 苷键构成，其化学结构见图 4－9。

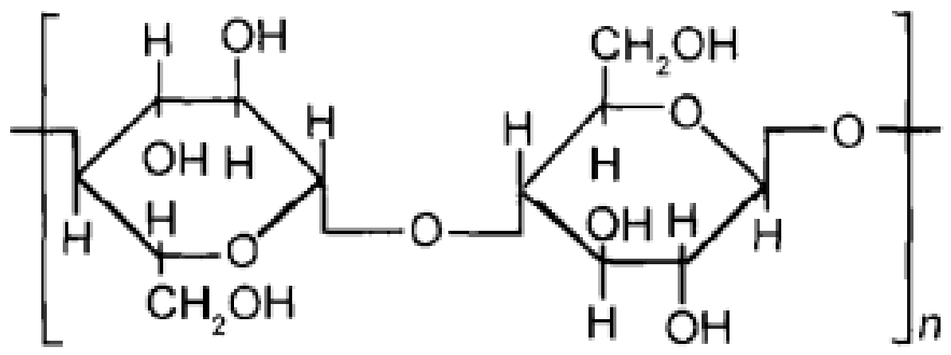


图 4－9 以 β－1，4 苷键构成的纤维素的化学结构

实验研究表明，无论是棉花还是木材所含的纤维素，其天然状态具有近乎相同的平均聚合度（约 10 000 左右），经受蒸煮或漂白过程，纤维素的聚合度会显著下降。经过处理的纤维素，n 为 1 000～10 000，随纤维素的来源、制备方法而异。

纤维素的一些重要性质如下：

1. 化学反应性

纤维素大分子的每个葡萄糖单元中有 3 个醇羟基，其中 2 个为仲醇羟基，另一个为伯醇羟基，纤维素的氧化、酯化、醚化、分子间形成氢键、吸水、溶胀以及接枝共聚等都与纤维素分子中存在大量羟基有关，这些羟基酯化能力不同，以伯羟基的反应速度最快。纤维素分子的两个末端葡萄糖单元性质不同：一个末端第 4 碳原子上多一个仲醇；另一末端葡萄糖单元中则在第 1 碳原子上多一个内缩醛羟基，其上的氢原子易移位与氧环的氧结合，使环式结构变为开链式结构，因此 1 位碳原子便变成醛基，显醛基的反应。

2. 氢键的作用

纤维素大分子间和分子内存在大量的羟基，符合氢键形成的条件，由于

纤维素的分子链聚合度很大，如果其所有的羟基都被包含在氢键中，则分子间的氢键力非常之大，可能大大超过 C—O—C 的主价键力。一般来说，纤维素中结晶区内的羟基都已形成氢键，而在无定形区，则有少量没有形成氢键的游离羟基，所以水分子可以进入无定形区，与分子链上的游离羟基形成氢键，即在分子链间形成水桥，发生膨化作用。

3. 吸湿性

纤维素结晶区和无定形区的羟基，基本上是以氢键形式存在，氢键的破裂和重新生成对纤维素的性质有很大影响，而在许多情况下对其反应能力也有影响，氢键破裂，生成游离羟基数量多，其吸湿性增加，市售粉状纤维素在相对湿度为70%时，其平衡含水量在8% ~12%。由 X－射线衍射图谱的研究表明，纤维素吸水后和再经干燥，二者的 X－射线衍射图谱没有改变，说明结晶区没有吸着水分子，水的吸着只发生在无定形区，结晶区的氢键并没有破坏，链分子的有序排列也没有改变，纤维素的吸水量是随其无定形区所占的比例的增加而增加，实际上，经碱处理过的纤维素的吸湿性比之天然纤维素为大。

纤维素吸水后，再干燥的失水量，与环境的相对湿度有关，纤维素在经历不同湿度的环境后，其平衡含水量的变化，存在滞后现象，见图 4－10，即吸附时的吸着量低于解吸时的吸着量。其理由是：干燥纤维素的吸附是发生在无定形区氢键被破坏的过程，由于受内部应力的阻力作用，部分氢键脱开，但仍保留部分氢键，因而新游离出的羟基（吸着中心）相对于解吸来说是较少的，当吸湿平衡了的纤维素脱水产生收缩时，无定形区的羟基部分地重新形成氢键，但由于纤维素凝胶结构的内部阻力作用，被吸着的水不易挥发，氢键不可能完全复原，重新形成的氢键较少，即吸着中心较多，故而吸湿量也较多。

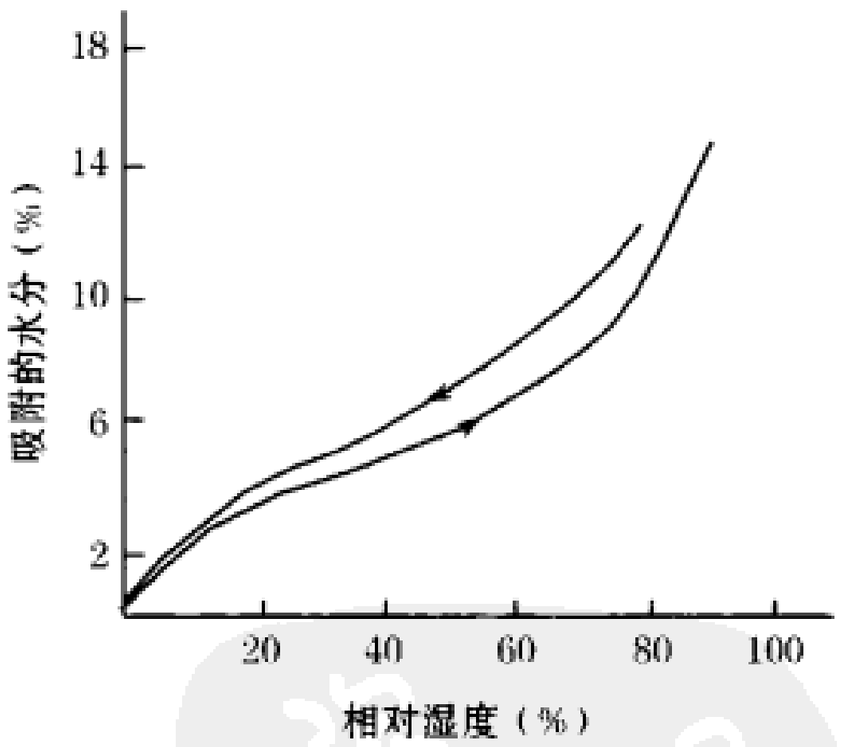


图 4－10　纤维素吸水后的脱水滞后图

→吸水；←脱水

4. 溶胀性

纤维素在碱液中能产生溶胀，这一点在纤维素衍生物的合成上有很大的意义。纤维素的有限溶胀可分为结晶区间溶胀（液体只进到结晶区间的无定形区，其 X－射线衍射图不发生变化）和结晶区内溶胀（此时纤维素原来的 X－射线衍射图谱改变，而出现新的 X－射线衍射图谱）。水有一定的极性，能进入纤维素的无定形区发生结晶区间的溶胀，稀碱液（1% ~6% NaOH）的作用也类似于水，但浓碱液（12.5% ~19% NaOH）在 20℃能与纤维素形成碱纤维素，具有稳定的晶格，所以也只能发生有限溶胀。纤维素溶胀能力的大

小取决于碱金属离子水化度，碱金属离子的水化度又随离子半径而变化，离子半径越小，其水化度越大，如氢氧化钠的溶胀能力大于氢氧化钾；纤维素的溶胀是放热反应，温度降低，溶胀作用增加；对同一种碱液并在同一温度下，纤维素的溶胀随其浓度而增加，至某一浓度，溶胀程度达最高值。

5. 机械降解特性

纤维素原料经磨碎、压碎或强烈压缩时，纤维素可发生降解，结果聚合度下降，机械降解后的纤维素比氧化、水解或热降解的纤维素具有更大的反应能力。

6. 可水解性

纤维素水解时，酸是催化剂，可降低苷键破裂的活化能，增加水解速度。纤维素对碱在一般情况下是比较稳定的，但在高温下，纤维素也产生碱性水解。

已列入一些国家法定标准中的药用纤维素有粉状纤维素和微晶纤维素两种。

一、粉状纤维素

1. 来源与制法

粉状纤维素（powdered cellulose）NF、英国药典、欧洲药典及日本 JPE 已收载，又称纤维素絮（cellulose flocs，microfine cellulose）。其制法如下：将植物纤维浆，用 17.5% NaOH（或 24% KOH）溶液在 20℃处理，不溶解的部分（称 α－纤维素）中包括纤维浆中的纤维素与抗碱的半纤维素，用转鼓式干燥器制成片状，再经机械粉碎即得。粉状纤维素的聚合度约为 500，相对分子质量约为 2.43×10^5，不含木素、鞣酸和树脂等杂质。

2. 性质

粉状纤维素呈白色，无臭，无味，具有纤维素的通性，不同细度的粉末的流动性和堆密度不一，国外有多种商品规格，其大小从 35～300μm 不等，或呈粒状，在相对湿度为 60% 时，平衡吸湿量大都在 10% 以下，特细的规格，吸湿量较大。粉状纤维素具有一定的可压性，最大压紧压力约为 50 MPa。流动性较差，其休止角有不同规格。根据来源不同，松密度为 0.139～0.391g/cm^3，轻敲密度为 0.210～0.481g/cm^3。

本品可分散于大部分液体中；在水、稀酸和大部分有机溶剂中几乎不溶。在 5%（*W/V*）的氢氧化钠溶液中微溶。粉状纤维素在水中不溶胀，但在次氯酸钠（漂白剂）稀溶液中可以溶胀。

3. 应用

可用作片剂的稀释剂，硬胶囊或散剂的填充剂。在软胶囊剂中可用作油性悬浮性内容物的稳定剂，以减轻其沉降作用。也可作口服混悬剂的助悬剂。用作片剂干性黏合剂的浓度为 5%～25%，崩解剂浓度为 5%～15%，助流剂浓度为 1%～2%，低结晶度的等级为 G－250 的颗粒可以用于直接压片，以改善流动性和压缩性，但是它的可稀释容量（dilution potential）比之微晶纤维素为劣。在用挤出或滚圆法制备小丸时，有人研究过粉状纤维素作为微晶纤

维素替代品的可能性。在食品工业中可作为无热量食品的添加剂。

4. 安全性

由于价廉，在国外，粉状纤维素广泛用于口服制剂和食品中，一般认为无毒、无刺激性。粉状纤维素口服不吸收，因此几无潜在的毒性。粉状纤维素用作制剂辅料不会引起腹泻，但不宜大量应用。滥用含有纤维素的制剂吸入或注射时，会导致纤维素性肉芽肿的形成。

美国 FDA 列入 GRAS。英国准许用于非注射制剂中。

二、微晶纤维素

1. 结构与制法

植物纤维是千百万微细纤维（microfibril）所组成，在高倍电子显微镜下可见微细纤维存在 2 种不同结构区域，一是结晶区，另一是无定形区。微晶纤维素（microcrystalline cellulose，MCC）的聚合度约为 220，相对分子质量约为 36 000，其结构式同纤维素，但其在水中的分散性、结晶度和纯度等与机械纤维素不同。微晶纤维素的制法如下：将由细纤维所制得的 α－纤维素，用稀无机酸在 105℃煮沸 15min，去无定形部分，过滤，用水洗及氨水洗，余下的结晶部分，经剧烈搅拌分散，喷雾干燥形成粉末，这种微晶纤维素广泛用于固体制剂以改善粉体的性能。中国药典（2005 年版）二部已收载，中国药典规定细度不能通过七号筛（筛孔平均内径为 125 ±5.8μm）的粉末不得超过 5.0%，能通过九号筛（筛孔平均内径为 75 ±4.1μm）的粉末不得少于 50.0%。BP、JP、PhE 和 NF 均收载。国外市场上各种级别的微晶纤维素品目繁多。它们的标称平均粒径由 20～200μm 不等（400～38 目），可根据直接压片或处方的需要选用特定的型号(1)。

---

(1)国际市场中上市多年的商品 Avicel®有 PH 型。PH 型 Avicel®具有改善粉体压缩成型性、流动性的作用，且具有良好的混合性和吸附性。国外药典收载的是 PH 型的产品，PH 型 Avicel®有多种品种：其中 PH－101 最常用，平均粒径为 50μm，含水量≤5%，流动性稍差。其粉体学性质：松密度为 0.32g/cm^3，比表面积为 1.18m^2/g。熔点为 260～270℃（同时焦化）。适合湿法制粒。

PH－102 具有与 PH－101 同样的成形性、黏合性、崩解性，由于平均粒径增大为 100μm，流动性得到改善，适合直接压片。

Avicel® PH 还有一些新的型号，其对于片剂的成形性具有不同程度的提高。即：

PH－112　含水量低（≤1.5%）、引湿性小，与 PH－102 流动性相同。

PH－200　含水量低（≤5.0%），平均粒径为 180μm，是流动性最好的微晶纤维素，适合直接压片。

PH－301 和 PH－302 松密度（0.34～0.45g/cm^3）大、流动性高、可提高压片速度、减小片重差异；含水量≤5%，PH－302 不需加任何润滑剂可直接压片，PH－301 适合湿法制粒。

2. 性质

微晶纤维素为高度多孔性颗粒或粉末，呈白色，无臭，无味。具有压缩成型作用、黏合作用和崩解作用。市售品不同粒度可以有不同的性质，型号繁多微晶纤维素具有潮解性，其含湿量一般很低，其在相对湿度为60%时，平衡吸湿量约为6%（W/W），它不溶于稀酸、有机溶剂和油类，但在稀碱液中少部分溶解，大部分膨化。各国生产的微晶纤维素在标准规格上有一定的差异，如日本药局方（13版）收载的微晶纤维素称crystalline cellulose，如将其混悬于水中，用匀化机（8 000r/min）匀化，能保持混悬液在3h内不分离，呈不透明乳膏剂，而市售的一般微晶纤维素在同样情况下可分离出上清液及沉淀。

3. 应用

微晶纤维素广泛用作口服片剂及胶囊剂的黏合剂、稀释剂和吸附剂，常用浓度为20% ~90%，适用于湿法制粒及直接压片；用作崩解剂时的浓度为5% ~15%，用作抗黏剂的浓度为5% ~20%；此外，也可作为倍散的稀释剂和丸剂的赋形剂。上市的几种不同规格的微晶纤维素的不同之处在于它们的生产方法、粒径大小、水分、流动性以及其他物理性质。大粒径品种的流动性较好。低水分的品种可以和湿敏感物质一起配伍使用。高密度品种改善了流动性，能增加产量。

国外市场上近年来推出不少微晶纤维素与其他物料的混合物（俗称预混辅料），用于各种口服制剂中。商品名繁多：如市场上的RC/CL型微晶纤维素，称为胶态纤维素（colloidal cellulose）或可分散纤维素（dispersible cellulose），它是以纤维素水解后的α-纤维素作为原料，用机械磨碎法破坏天然存在的聚集体，使成微细的结晶，为了防止干燥时的再凝聚，常与亲水性分散剂一起磨碎，然后干燥制成。微晶纤维素（不少于80%）和羧甲纤维素钠的复合产品，可以在水中分散形成触变胶，羧甲基纤维素钠的用量可根据物料的规格在8.3% ~18.8%（W/W）之间变动。BP、NF和JPE（又称为microcrystalline cellulose and carmellose sodium）收载，主要用于干糖浆、混悬剂，有时也作为水包油乳剂和乳膏的稳定剂。另外，微晶纤维素与某些辅料如角叉菜胶或瓜耳胶等的共混物都已上市。微晶纤维素球形颗粒（microcrystalline cellulose spheres），为具有高圆度和机械强度的球形细粒剂，可作为包衣型缓释制剂、苦味掩盖制剂的核芯，已广泛用于缓释包衣微丸。本品与蔗糖球形颗粒相比，颗粒之间的粘连作用较小，便于药物包衣。

4. 安全性

已列入GRAS，并收载入FDA的《非活性组分指南》。本品广泛应用在口服药物制剂和食品中，是相对无毒和无刺激性的物质。本品口服后不吸收，几乎没有潜在的毒性。大量使用可能会引起轻度腹泻。滥用含有纤维素的某些制剂，如吸入或注射给药，都会导致纤维素肉芽肿。

第三节　纤维素衍生物概述

全世界每年天然生产的纤维素有5千亿吨以上，被工业部门利用的约有10亿吨，其中约有2%被制成各种酯（约3/4）和醚（1/4），在历史上，无机酸酯——硝酸纤维素是最早被合成的酯，但其在药学领域的应用非常有限（如火棉胶），第一个被采用的有机酸酯——醋酸纤维素系1865年被应用于生命科学领域，醚类的应用更晚些，系1905年被首先采用。

由于纤维素衍生物的药用辅料在药物制剂中具有特殊重要的地位，本节对于它的特殊物理化学性质和基本常识做一个综述的介绍。纤维素化学结构修饰的目的在于改善纤维素的加工性和影响药物传递过程中的特殊性能，所以对于它化学结构组成以及它对应用性质的影响作了专题分析。

水溶性纤维素醚类衍生物的水溶液的热致凝胶化作用是这一类化合物比较突出的特点，这在其他水溶性聚合物（除泊洛沙姆、聚丙烯酰胺等外）中极为少见，再之，它的多功能性及在较低温的情况下能发挥其他水溶性聚合物在制剂中的优良性能，使其在药剂处方中得到广泛应用。

一、药用纤维素衍生物的化学类别

纤维素的结构改造一般是按葡萄糖单体中三个羟基的化学反应特性（酯化、醚化、交联和接枝）来分类，常用的一些纤维素衍生物有以下几种，见图4-11。

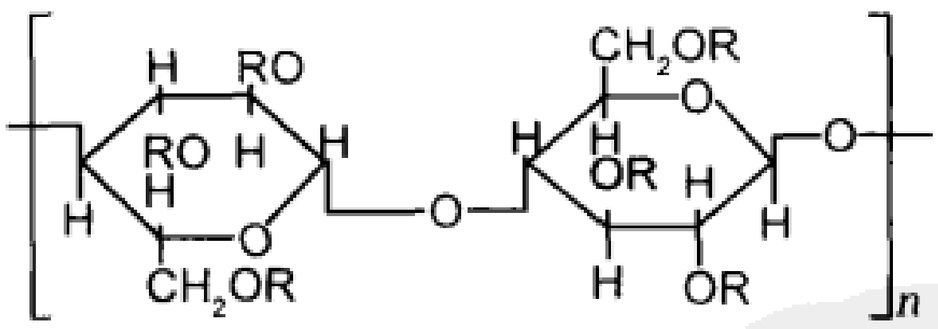


图4-11　纤维素酯类、醚类及纤维素醚的酯类的化学结构通式

酯类

R═—H，或　—C(=O)—CH_3　　醋酸纤维素

R═—H，—C(=O)—CH_3　或　—C(=O)C_6H_4COOH　　醋酸纤维素酞酸酯（CAP）

R═—H，—C(=O)—CH_3　或　—C(=O)—$CH_2CH_2CH_3$　　醋酸纤维素丁酸酯（CAB）

醚类

R═—H，或 —CH_3 甲基纤维素（MC）

R═—H，或 —C_2H_5 乙基纤维素（EC）

R═—H，或 $-\left[CH_2CHO\right]_m H$（$CH_3$） 羟丙纤维素（HPC）

R═—H，或 $-\left[O-CH_2-CH_2\right]_n OH$ 羟乙纤维素（HEC）

R═—H，—CH_3 或 $-\left[CH_2-CH(CH_3)-O\right]_m H$ 羟丙甲纤维素（HPMC）

R═—H，或 —CH_2COONa 羧甲基纤维素钠（CMCNa）

R═—H，或 $(-CH_2COO^-)_2Ca^{2+}$ 羧甲基纤维素钙（CMCCa）

醚酯类

R═—H，—CH_3，—$CH_2CHOHCH_3$，—CC_6H_4COOH（O） 或 羟丙甲纤维素酞酸酯（HPMCP）

—CH_2—$CHOCC_6H_4COOH$（O，CH_3）

R═—H，—CH_3，—CCH_3（O），—CCH_2CH_2COOH（O），

$-\left[CH_2CHO\right]_m COCH_3$（$CH_3$） 或 $-\left[CH_2CHO\right]_m-CCH_2CH_2COOH$（$CH_3$，O） 醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯（HPMCAS）

二、化学结构类型与应用性质

纤维素衍生物的化学结构类型对其应用性质（如在水中的溶解度、黏度等）有显著的影响。

（1）取代基团的性质　纤维素衍生物的性质相当程度上取决于取代基团的极性。如非离子型醚类衍生物乙基纤维素疏水基团占优势，则几乎不溶解于水，如果引进较强极性基团（如羧基，羟基）则大大地增加亲水性。

（2）被取代羟基的比例　纤维素酯和醚类化合物一般以取代度（degree of substitute，DS）来表征，DS 是指被取代羟基数的平均值，其计算可按表 4－2 确定。

表 4－2　DS 为 1.27 的甲基纤维素的确定

单体上的取代基	摩尔含量（%）		所占 DS 的分数
葡萄糖（无取代）	16		0.00
6 位取代	11		
2 位取代	34	47	0.47
3 位取代	2		
3，6 位取代	2		
2，6 位取代	24	31	0.62
2，3 位取代	5		
2，3，6 位取代	6		0.18

纤维素的衍生物的取代反应常以反应度（degree of reaction，DR）或摩尔取代数（molar substitution，MS）来表示，DR 或 MS 是指与每个葡萄糖单体反应的环氧烃的平均摩尔数，此数值可超过 3。在工业生产上，有时也以取代基在单体上的取代百分率来表示。

根据取代基及其立体位阻的不同，其取代度、取代摩尔数或取代百分率有不同反应限制，如甲基纤维素 DS 可高达 1.8，而乙基纤维素 DS 只能高到 1.2～1.4。

（3）在重复单元中及聚合物链中取代基的均匀度　在工业规模生产上，由于反应分子内及分子间氢键作用，反应试剂进入大分子内部进行反应受到一定的限制，如甲基纤维素的醚化反应，择优在第 6 位碳的羟基进行反应，在 2 位碳原子的仲羟基表现出更高的反应性，结果在脱水葡萄糖单元内及聚合物的链上产生了不均匀的分布，正如表 4－2 所示，所有反应产物中包括了未反应产物、全反应产物及部分反应产物。工业上进行碱化的过程中，由于反应不够均匀，甲基纤维素的 DS 为 1.2 是必要的，保证了产物的必要水溶解度，而实验室溶液法制备，由于反应均匀，DS 只要达到 0.6 就可以达到要求。纤维素羟烃基衍生物的取代物的均匀性更为复杂。如果反应剂环氧丙烷（或环氧乙烷）与葡萄糖单体上的羟基起反应，其可能与单体原有的羟基起反应，或者在已增长的侧链羟丙基（或羟乙基）上起反应，羟丙基反应产物是仲醇，而羟乙基反应产物是伯醇，两种端基醇的反应速度不同，取代分布的均匀性不同。

取代基不同、取代基的的比例不同，则物理、化学性质或药物释放性能也不同，见表 4－3，图 4－12 和图 4－13。

表 4－3　不同型号的 HPMC 和羟乙甲纤维素（HEMC）的物理化学性质

型号	黏度（mPa·s）	甲氧基（%）	羟丙氧基（%）	热胶凝温度（℃）	表面张力（$\times 10^{-5}$N/cm）
羟丙甲纤维素 2910	50，4000，10000	29	9	75	47.5
羟丙甲纤维素 2906	50，400，1500，4000	29	7	75	50
羟丙甲纤维素 2908	100，400，4000，15000，100000	29	8	85	52.5
甲基纤维素	100，400，1500	29	–	55	54～56
羟丙甲纤维素 2208 缓释制剂	100，4000，100000	23	8	85	50.5
羟乙甲纤维素	4000，15000，30000	21～26	4～8*	70～80	57
羟乙甲纤维素	30000	20～26	9～15*	80	54

* 羟乙氧基的百分比

（4）链平均长度及衍生物的相对分子质量分布　侧链长及相对分子质量分布对修饰后的纤维素的性能有显著的影响，虽然各国药典对取代基的含量有一定的要求范围，但实际上在符合药典规定的范围内的含量差异也显著影响药物的释放性能。以下是有关 HPMC 2208 的研究结果报告，表 4－4 列有黏度为 15 000 mPa·s 的 7 个批号 HPMC 的物理化学性质，图 4－14 是不同羟丙基含量的 HPMC 2208 制成的萘普生缓释骨架片的释放速度常数（以 $h^{-0.5}$ 表示）。结果显示羟丙基含量和多分散性指数对药物释放有强烈的影响。

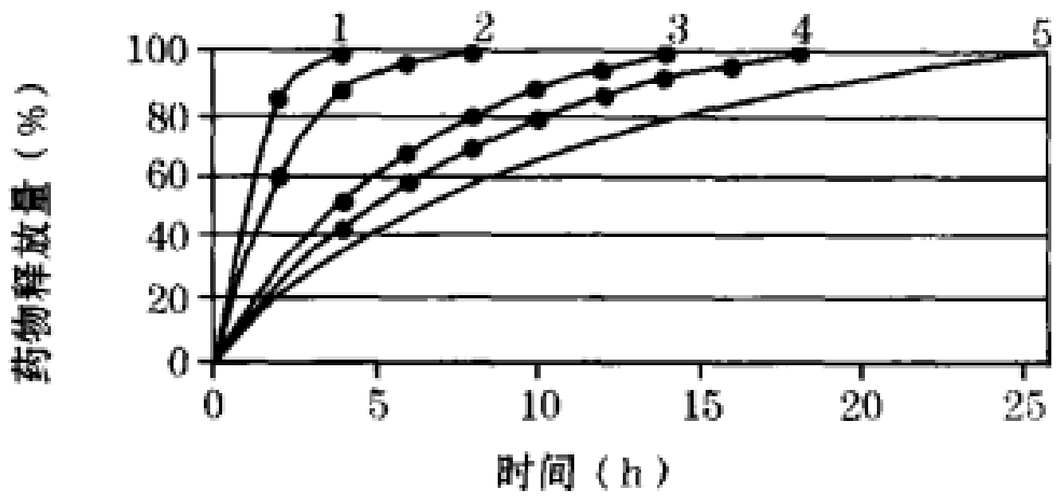


图 4－12　不同黏度的 HPMC 对维生素 C 释放的影响（1g 维生素 C 含 14% HPMC）

不同黏度型号的 HPMC 2208：1. KCP；2. K100P；3. K4MP；4. K15MP；5. K100MP

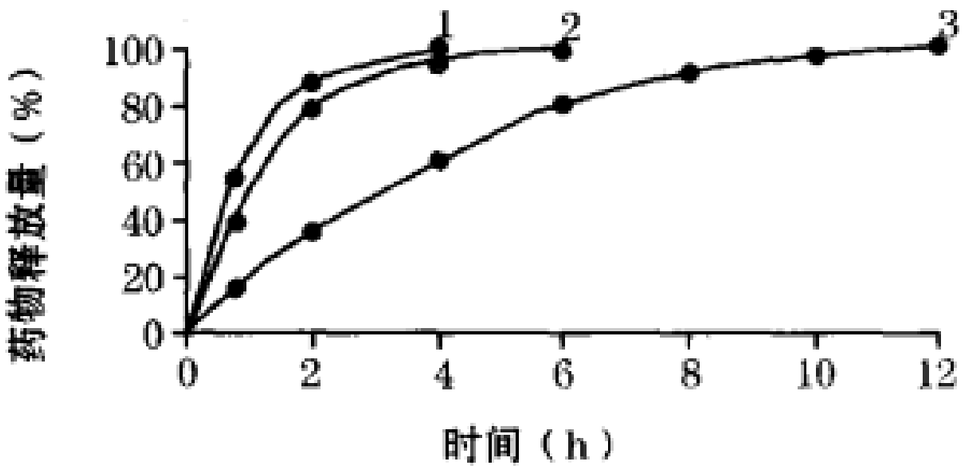


图 4－13　不同取代基纤维素对药物释放影响

1－HPMC；2－CMC；3－HPC

表 4－4　HPMC 2208 某些不同批次的取代基和相对分子质量的差异

批次	黏度（mPa·s）	甲氧基含量（%）	羟丙氧基含量（%）	数均相对分子质量 $\overline{M}_n$	重均相对分子质量 $\overline{M}_w$	多分散性系数 $\overline{M}_w/\overline{M}_n$
1	15200	23.7	8	143953	608274	4.28
2	14000	22.5	10.9	161338	613714	3.80
3	14200	25.9	11.1	211649	622861	2.94
4	15000	26.4	7.3	187060	613351	3.28
5	15000	25.5	5.3	119901	568659	4.74
6	15000	22.7	10.7	167805	633932	3.78
7	12491	23.4	9.5	158695	603797	3.80

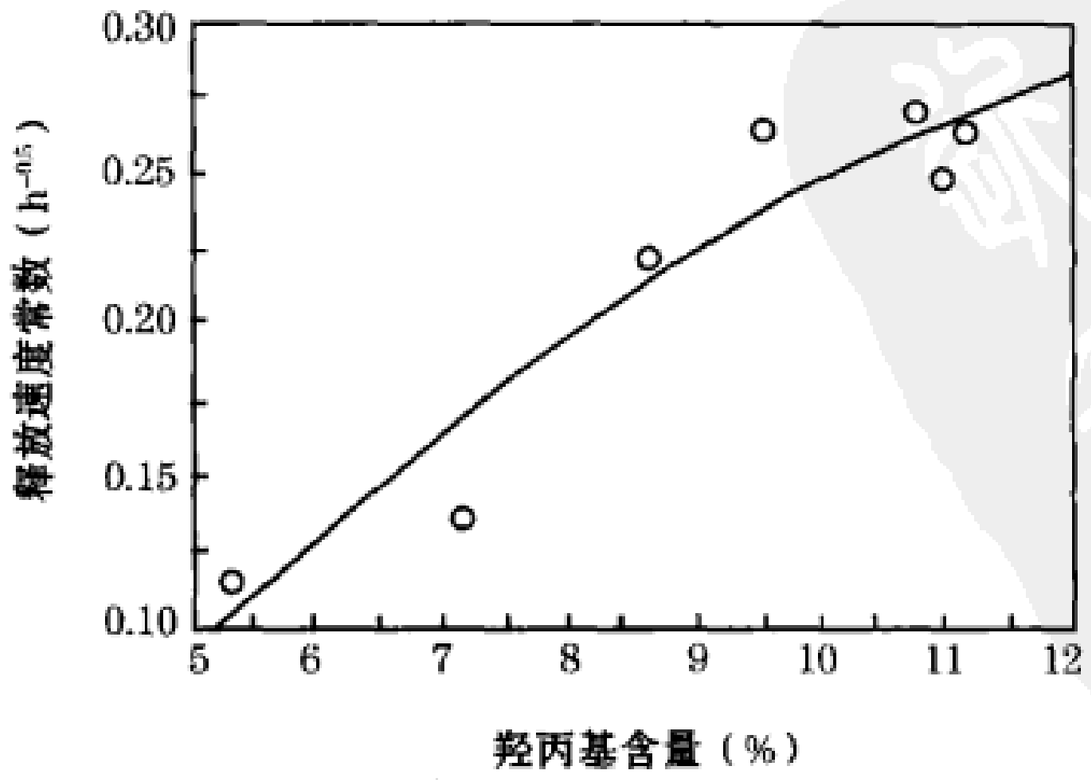


图 4－14　不同羟丙基含量的 HPMC 2208 制成的萘普生缓释骨架片的释放速度常数

三、纤维素衍生物的反应性

纤维素衍生物因含有羟基，可能与一些带有功能基的化合物反应，通过共价键结合使其结构稳定化或不溶化，如与甲醛、乙醛、乙二醛、戊二醛反应形成缩醛或半缩醛；与甲氧基化合物形成醚或次甲基化合物；与环氧化烃类形成聚醚；也可以不用添加交联剂而通过 pH 和温度的改变进行分子内交联（如交联 CMC－Na）。近年来，有很多报道，将纤维素骨架与具有特殊性能的合成聚合物化合形成支链纤维素或纤维素接技化合物，视其共聚条件的不同，其交联的长度可以不相同，其最常用的单体为丙烯酸及乙烯类化合物，其反应顺序有：丙烯酸乙酯＞甲基丙烯酸甲酯＞丙烯腈＞丙烯酰胺＞苯乙烯。

在生命科学及药学文献中已有这类接枝化合物的报道，如聚丙烯酸或聚甲基丙烯酸的纤维素接枝共聚物能使蛋白质凝结并形成钙盐，使某些部位血管栓塞。有人介绍，可以在纤维素微球的表面原位用不同的醚化剂、酯化剂或交联剂进行化学反应，以改变微球的表面电荷、Zeta 电位及疏水性，以利于巨噬细胞的吞噬作用。

四、纤维素衍生物的反应过程

纤维素醚是碱纤维素与醚化剂（环氧乙烷、环氧丙烷）在一定条件下反应生成的一系列产物的总称。由于纤维素具有很强的分子内和分子间氢键作用，致使其难以溶解于水和几乎所有的有机溶剂。纤维素醚化反应就是通过引入取代基来破坏其强的氢键作用，改善其亲水性，尤其是在水介质中的溶解。生产纤维素醚的工艺传统用水媒法（aqueous medium processes）。将纤维素浸入浓度大于 18% 的 NaOH 水溶液中，然后过滤和压榨除去过量的碱，已撕松的碱纤维素在固体混合反应器中进行烷基化反应。乙基羟乙基纤维素，羟丙甲纤维素和低级羧甲基纤维素都是用此法制得。

由于纤维素的羟基不易为醚化剂所接近，难以得到满意的产物。因此，通常以碱纤维素作为醚类制备的原料。其生产过程如图 4－15：

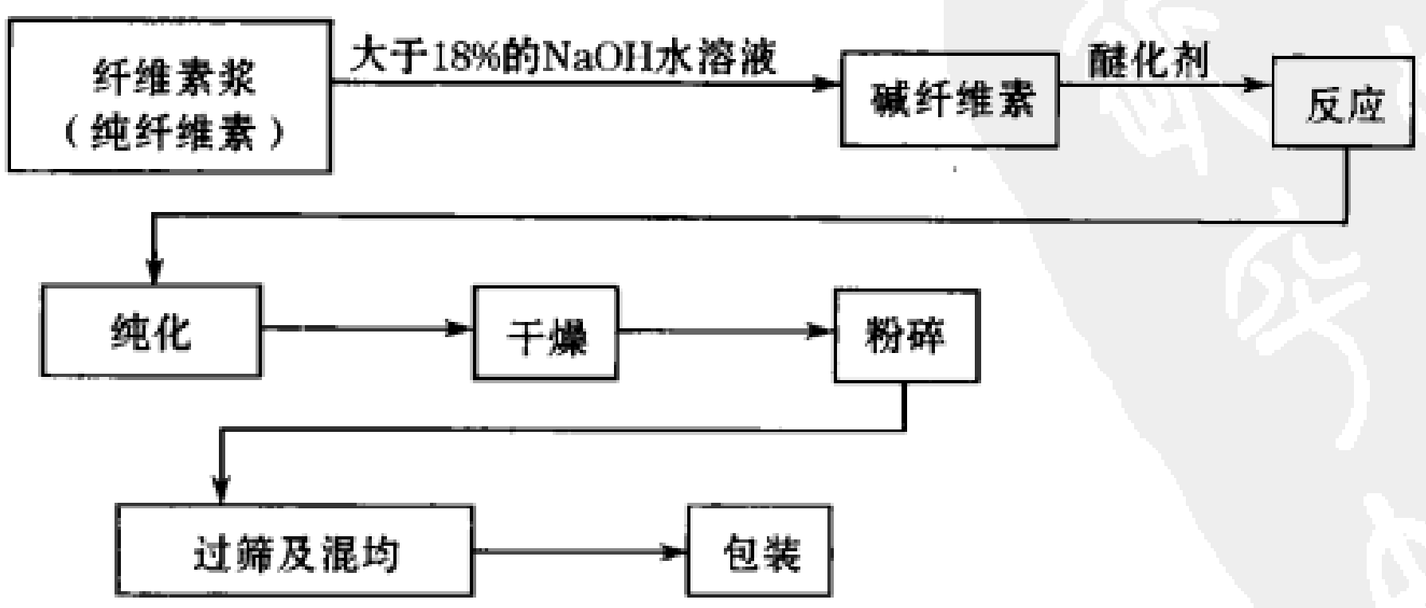


图 4－15　纤维素醚的制备过程

纤维素有机酸酯的最常见生产方法（图4－16）是纤维素与酸酐的酯化。由于纤维素酯化是个放热过程，放热程度与催化剂硫酸用量成正比，低温法使用的硫酸量较大，为防止纤维素降解，整个系统必须维持较低温度，其反应周期较长，一般需要3h。固液比高达1∶8，需要大量冰乙酸作溶液。目前，国内的醋酸纤维素仍然采用低温乙酰化和中温水解（50～70℃）。而国外则多趋向于中高温乙酰化和高温水解等新工艺。高温水解浓度较大。

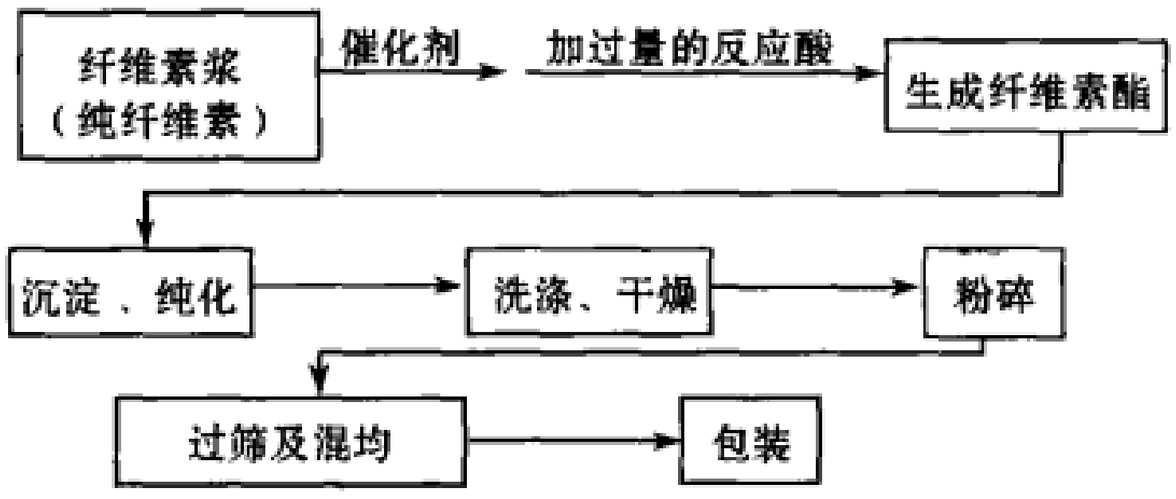


图4－16　一些重要纤维素酯的制备过程

五、玻璃化转变温度

纤维素衍生物的玻璃化转变温度（glass transition temperature）可以应用膨胀计（dilatometry，DM）、差示扫描量热法（DSC）、差热分析法（DTA）和热机械分析法（TMA）等技术测定。不同的测定法所测得的数值可能有差异（表4－5），只有应用同一方法在同一条件下所得的结果才有可比性。有时差值也可由批号、试样的形状、残余溶剂含量的不同产生。

表4－5　一些纤维素衍生物的玻璃化转变温度

材料名称及型号	测定方法	T_g（℃）	材料名称及型号	测定方法	T_g（℃）
羟丙甲纤维素2910			乙基纤维素		
Pharmacoat 606[1]	DSC	155～180	Ethylcellulose N50[1]	DTA	133
Methocel E15[1]	TMA	172～175	Ethocelv STD 10IND[1]	DSC	128
Pharmacoat 606[1]	DTA	169～174	Ethocel STD 20 PG[1]	DSC	133～136
Pharmacoat 606[1]	TMA	163.8～174.5			
Pharmacoat 606[1]	动态机械分析	154～170	醋酸纤维素		
			Cellulose triacetate[1]	膨胀计	105～175
羟丙甲纤维素2208			Cellulose,3－diacetate[1]	膨胀计	120
Methocel K4M[1]	DSC	57～184			
			醋酸纤维素酰酸酯		
羟乙基纤维素			Eastman[1]	TMA	180
Natrosol 250MR[1]	DSC	106	Eastman[1]	DSC	171
Natrosol 250L	动态机械分析	120	Eastman[1]	DTA	170
羟丙基纤维素			羟丙甲纤维素酰酸酯		
Klucel L[1]	扭辨分析	124	HP－55[1]	TMA	153～165
Klucel EF[1]	动态机械分析	无明显转变	HP－55[1]	DTA	133～146
			HP－50[1]	扭辨分析	127
羧甲基纤维素钠					
高黏度级	DSC	78			

[1] 商品名详见本章表4－18

六、溶度参数和表面能

在预测高分子材料性质时，常用到溶度参数和表面自由能，溶度参数的测定通常采用黏度或溶胀实验，但也有的采用一些物理常数，如热系数、临界压或表面张力，基团贡献结合半经验公式计算，一般认为计算值准确性较低，最近文献已报道的一些常用的纤维素衍生物的计算值和实验值见表4-6。

纤维素衍生物的表面自由能一般可以用一定浓度的聚合物溶液的表面张力来表征，其极性及非极性则可用接触角来估计，表4-7是一些常见纤维素衍生物的2%水溶液的表面张力实测数值。

表4-6　一些纤维素衍生物的溶度参数

材料名	方法	溶度参数（δ，$MPa^{\frac{1}{2}}$）
甲基纤维素		
DS=1.8及2.0	计算	21.3~21.6
羟丙甲纤维素		
HPMC2910		
DS值不明	实验	23.15
DS=1.9及0.23	计算	20.7
HPMC2906		
DS=1.8及0.13	计算	21.3
HPMC2208		
DS=1.4及0.21	计算	22.5
羟丙纤维素		
DS值不明	实验	21.7~23.6
DS值不明	计算	24.9
MS=4.0	计算	21.3
乙基纤维素		
乙氧基含量49.9%	实验	19.0
醋酸纤维素	计算	25.1
醋酸纤维素酞酸酯	计算	27.2
羟丙甲纤维素酞酸酯	计算	26.4

表4-7　一些常见的纤维素衍生物的表面张力（2%水溶液）

材料名称	DS或MS	标示黏度（mPa·s）	表面张力γ（$mN \cdot m^{-1}$）
甲基纤维素	1.8	400	50.3
	1.8	4000	51.2
羟丙甲纤维素			
HPMC2910	1.9/0.23	4000	48.7
HPMC2208	1.4/0.21	4000	50.5
羟乙基纤维素	2.5	4500~6500	67.7
	2.5	100000	66.0
羟丙基纤维素	4.0	150~140	43.6
	4.0	4000~6500	46.2

七、物理配伍相容性

纤维素衍生物很少单独使用，一般是与其他聚合物、增塑剂或不同物料（填料、润滑剂）混合使用，在其配伍应用的研究中，目前多采用系统的测试来代替传统的试凑法，在固相物料配伍性的研究中，可应用以下技术：微量

热计、差热分析、差示扫描量热法、热机械分析、红外光谱及 X－射线衍射法等。如聚合物间或聚合物与增塑剂的相容性大多以 T_g（DSC 法，DTA 法）或软化温度 T_s（TMA 法）来评估，如两者相容，则混合物的 T_g将处在两者的 T_g之间；部分相容，则可能观察到两个 T_g（分别为混合物的 T_g和过量组分的 T_g）。药剂学中，这种方法大量用于研究包衣材料（聚合物）与增塑剂的相互作用，以降低成膜温度或探索衣层机械性质或渗透性的相关性。

软化点下降系数（softening point depression coefficient，K_s）可用于表示聚合物与增塑剂相互的作用对软化点影响的强弱，见式（4－3）：

$$T_s = T_0 e^{-K_s N} \qquad (4-3)$$

式（4－3）中：T_s为加有增塑剂的聚合物软化温度，℃；T_0为纯的聚合物的软化温度，℃；N 为增塑剂的摩尔分数。

表 4－8 列有 EC、HPMC 和 HPMCP 的薄膜应用各种不同增塑剂后，测得的软化温度计算的软化点下降系数。

由表 4－8 可知，一般在包衣生产中常用的丙二醇，并不具期望的降低软化温度作用。水对纤维素衍生物也具有降低软化温度作用，故 CAP、HPMC、HPMCP 和 EC 薄膜在较高相对湿度的环境中贮藏时，软化温度也相应降低。

表 4－8　一些纤维素衍生物与不同增塑剂相互作用对软化点下降系数的影响

增塑剂	EC	HPMC	HPMCP
酞酸二乙酯	2.34	2.30	1.59
甘油三乙酸酯	2.04	2.40	1.63
聚乙二醇 400	1.00	8.86 *	2.16
丙二醇	0.07	0.35	–
蓖麻油	1.77	–	–

* 为以 PEG400 为增塑剂

八、溶胀性（swelling property）

纤维素衍生物，特别是 HPMC，不溶于水，但能吸收水，形成水化层，其增大体积作用不一。溶胀体积的大小取决于粒度、羟丙基的含量（图 4－17）、黏度（图 4－18）和胶凝温度（图 4－19）。胶凝温度愈高，溶胀度愈低，胶凝温度同为 90℃的 HPMC 虽然水化速度都较快而溶胀体积小，而型号为 SR 者，由于粒度较细，溶胀体积则更小，故适合用作缓释材料。

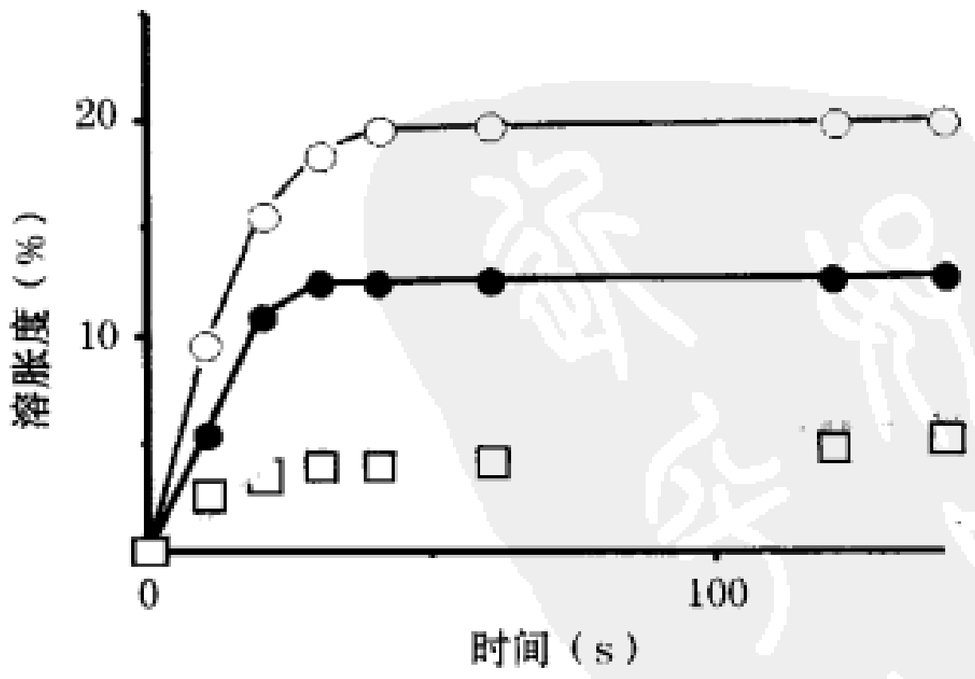


图 4－17　一些甲基纤维素和羟丙甲纤维素取代基的类型对溶胀度的影响

○－甲基纤维素；●－羟丙甲纤维素 2906；□－羟丙甲纤维素 2910；■－羟丙甲纤维素 2208

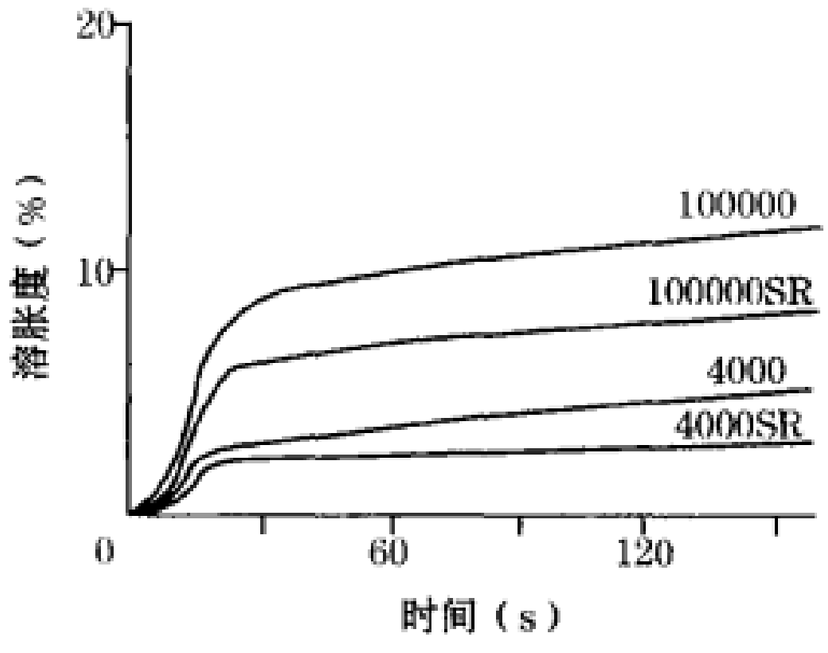


图 4－18　HPMC 的黏度对溶胀度的影响

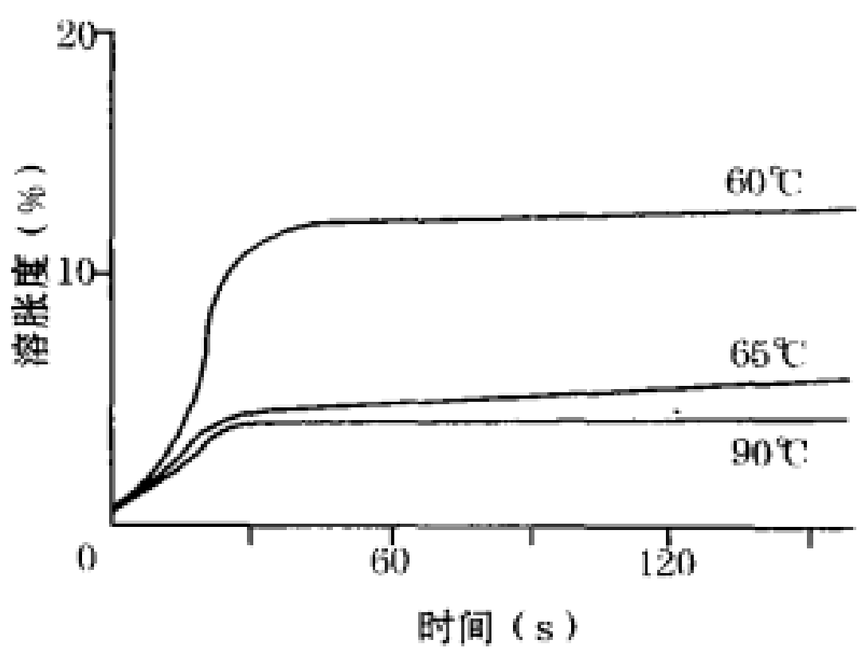


图 4－19　胶凝温度对溶胀度的影响

九、吸湿性（moisture uptake）

纤维素的各种衍生物可以吸收空气中的水分，而吸湿量视其初始含湿量、环境温度和相对湿度不同而异。图 4－20 为羟丙甲纤维素的吸湿曲线。

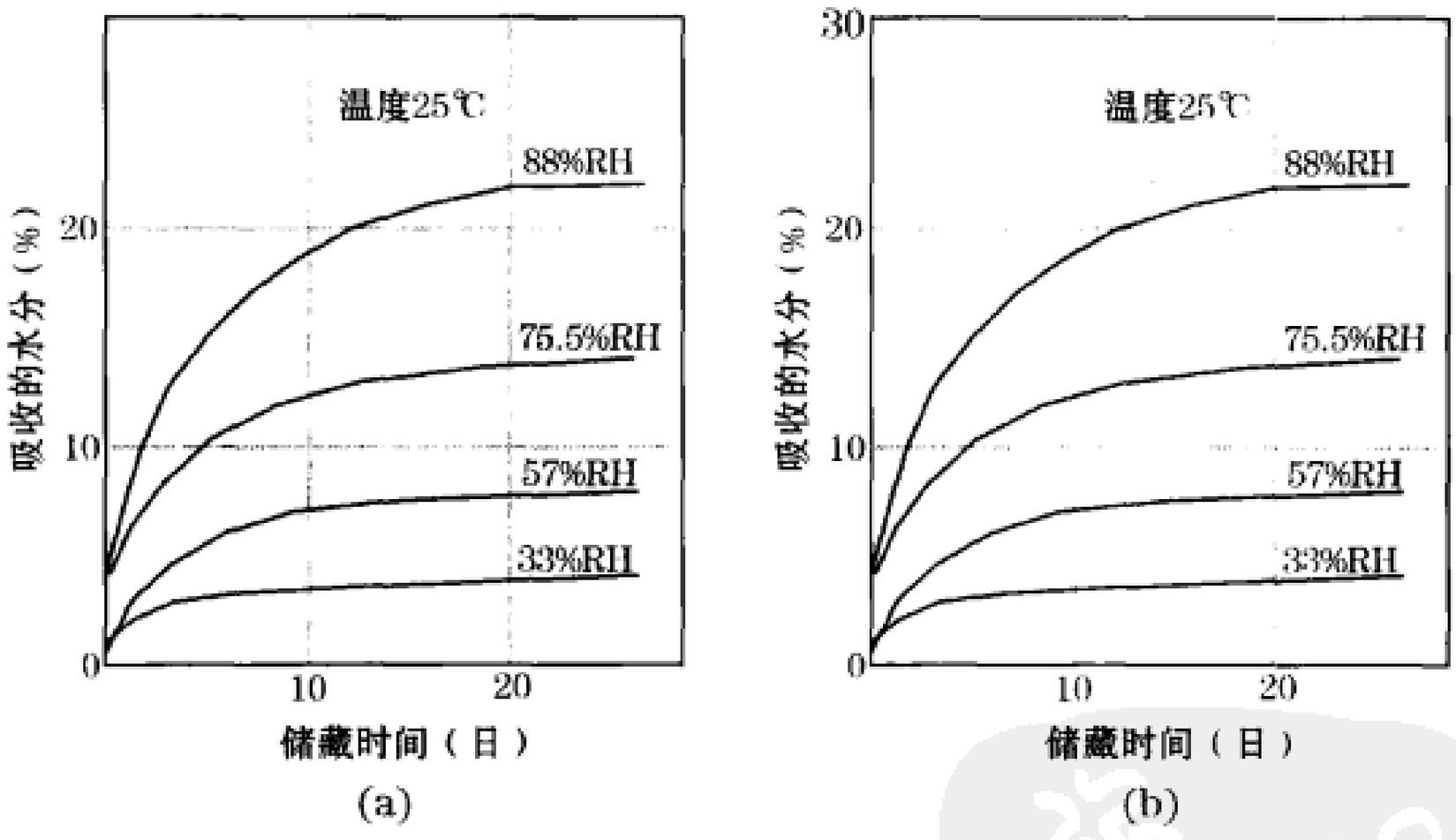


图 4－20　羟丙甲纤维素 2209（a），羟丙甲纤维素 2208（b）在不同相对湿度下的吸湿曲线

十、黏度

国际市场上常用的一些药用高分子辅料如纤维素的衍生物，虽然它的水溶液或溶胀液不属于牛顿流体，但是在生产上还是用其较稀的溶液（1% ~ 2%）按牛顿流体来测定它的黏度（viscosity）。黏度对于辅料的功能性关系重大，例如，羟丙甲纤维素，低黏度的产品（标示黏度为 3，6，15，50，100mPa · s），多用作薄膜包衣或湿法制粒的黏合剂。标示黏度较高者在 15mPa · s 以上直到 10 000mPa · s，都可以作为增稠剂或缓释制剂的载体，而

肠溶衣水分散体如羟丙甲纤维素酞酸酯和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯则用斯（Stokes）来表示，即单位为 mm^2/s。

药用高分子辅料的黏度取决它的相对分子质量（图 4－21）、聚合度、取代度，水化作用、热胶凝温度。

纤维素衍生物类辅料的溶液具有流变性黏度，中国药典规定用旋转式的黏度计来测定它的动力黏度（mPa·s），关于它的具体操作和设备在药典和药剂学其他基础课程中已有讲述，另一方面关于用乌氏黏度剂测定特性黏度的方法，在药用纤维素衍生物的黏度测定上也广泛应用。关于纤维素衍生物的黏度，美国药典是用乌式黏度计（Ubbelohde）测定，用动力黏度 mPa·s 为单位；部分品种（水分散体）用乌式黏度计测定，以运动黏度（斯）做单位；而欧洲药典是以旋转式黏度计测定的，是以 mPa·s 作为单位，现在 ICH 正在进行协调，用 mPa·s 作为国际统一单位。

不同黏度规格的两种羟丙甲纤维素的相互混合，可以配制得中间的浓度，如图 4－22 两种黏度羟丙甲纤维素混合的黏度图。

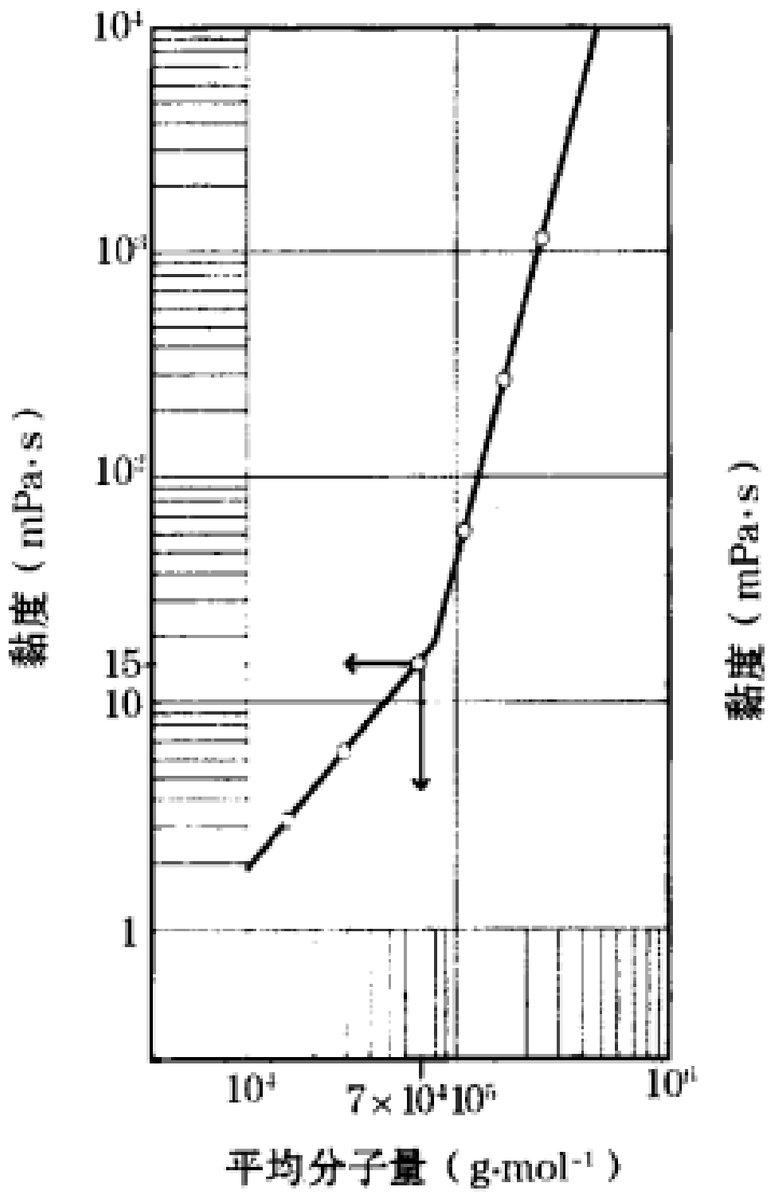


图 4－21　羟丙甲纤维素黏度与平均相对分子质量的关系图

图示羟丙甲纤维素相对分子质量为 70 000 的产品的黏度 15mPa·s

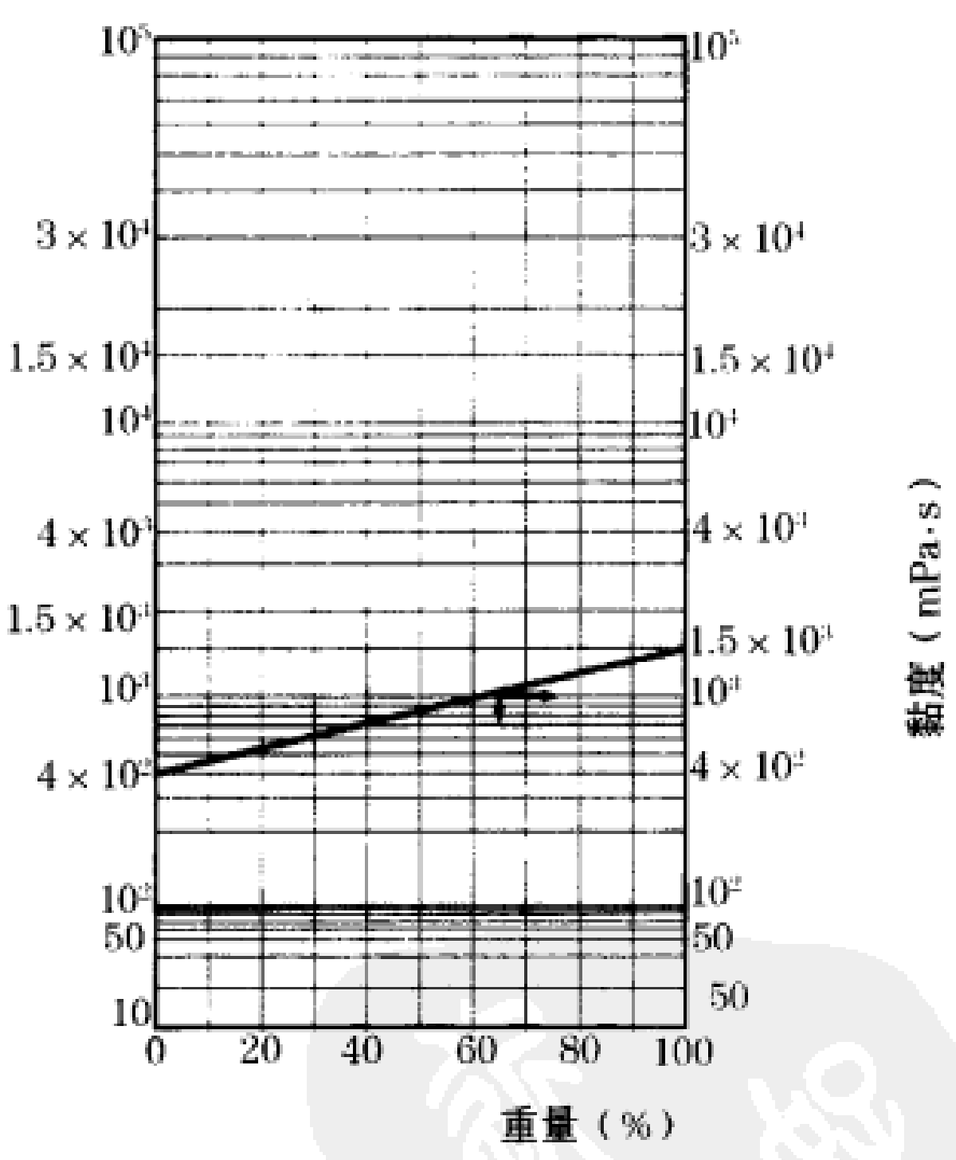


图 4－22　不同黏度的羟丙甲纤维素混合后的黏度

图中的交点为含有 35% 的 400mPa·s 和 65% 的 1 500mPa·s 两个产品的混合黏度

羟丙甲纤维素的水溶液为非牛顿流体，切变速率增加，表观黏度下降，不受应力作用时，溶液又恢复到原来的黏度。在高黏度的产品中，这种非牛顿流体的性质比较显著，见图 4－23。总之，黏度越高，在一定黏度下的溶液非牛顿流体的性质越显著。

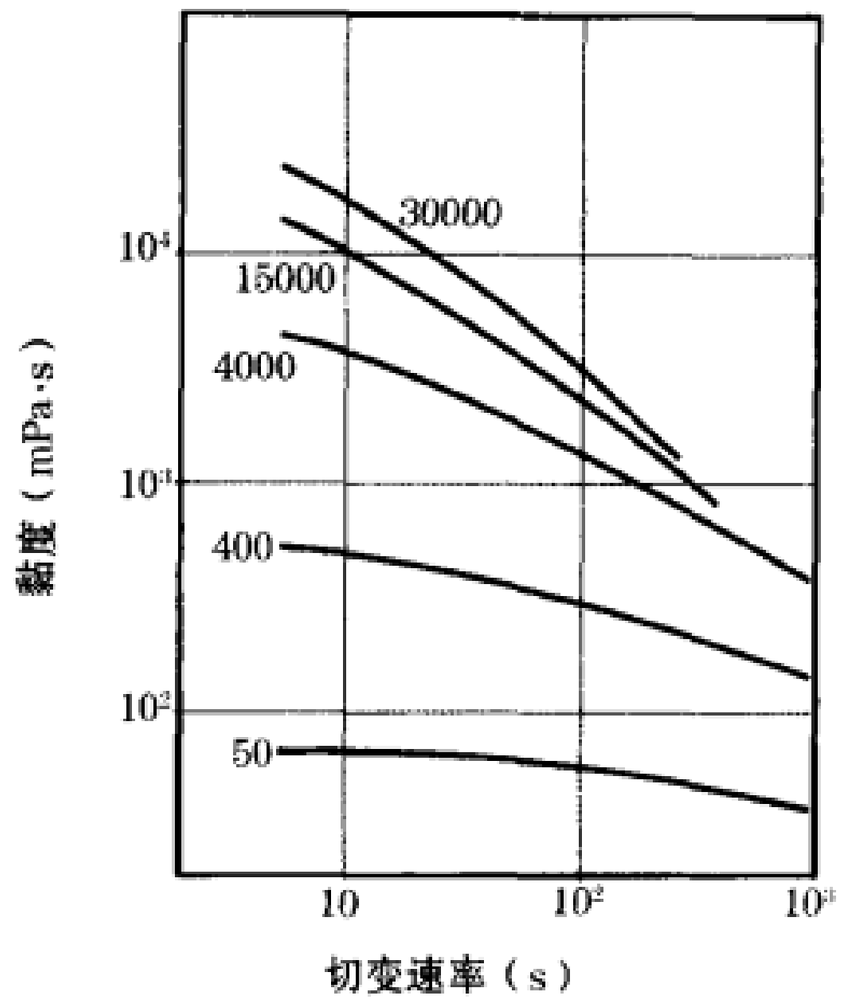


图4－23　切变速率与不同规格的羟丙甲纤维素2208表观黏度变化关系（2%的水溶液）

纤维素衍生物的黏度与pH相关，图4－24是甲基纤维素和羟丙甲纤维素的黏度与pH的关系图。

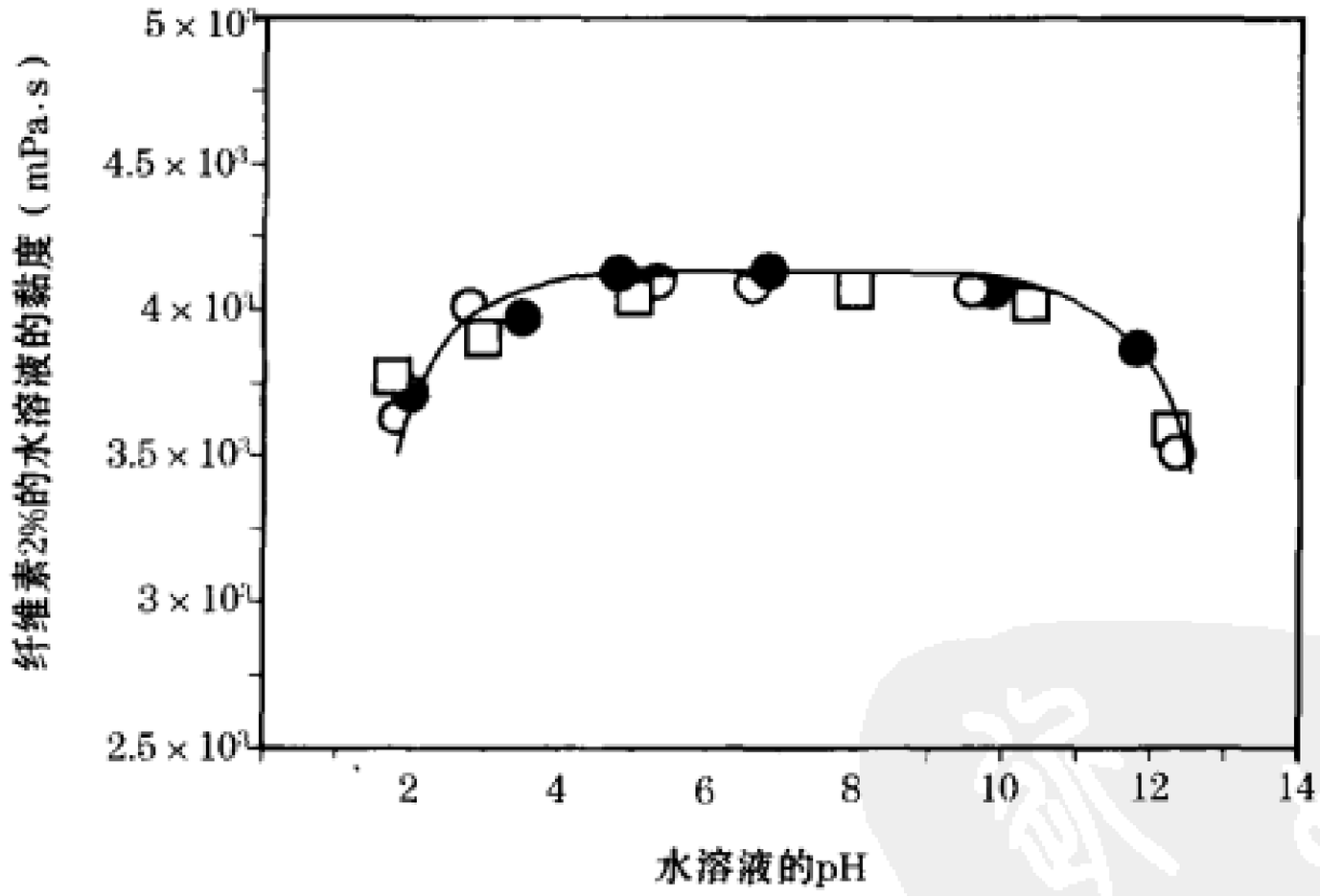


图4－24　纤维素衍生物的黏度与pH的关系

用适当pH的盐酸或氢氧化钠溶液调节（20℃）

○－黏度为4000mPa·s的羟丙甲纤维素2910；□－黏度为4000mPa·s的甲基纤维素；

●－黏度为4000mPa·s的羟乙甲纤维素

由图4－24可见，在pH4～10之间它们的黏度无显著变化。

十一、生物黏附性

纤维素衍生物的亲水性胶溶胀后即具有黏附性，可黏附于生物组织、黏膜等处，利用此种性质可将制剂黏附在药物易于吸收的部位。生物黏附性（bioadhesiveness）的机制在第三章第五节水凝胶部分有详细的介绍。

纤维素衍生物可用作生物组织或黏膜黏着剂。纤维素衍生物的黏附持续时间与其相对分子质量有较密切的关系，纤维素衍生物的链长变长，黏附力增加，这是由于长链易于互穿和缠结，但高于某临界值，分子链的增长将降低生物黏附强度。如中等黏度的羟乙纤维素黏附时间最长，虽然它与其他级别的羟乙纤维素有相同的表面能。

十二、热凝胶化和昙点

热凝胶化（thermal gelation）和昙点（cloud point）是水溶性非离子型纤维素衍生物的重要特征，这种特征表现为聚合物溶解度不随温度升高而升高。将聚合物溶液加热，当其高过低临界溶液温度时，聚合物能从溶液中分离出来，此时称为昙点。这种热学现象可能损坏衍生物的性能，也可能被利用来制备药物凝胶，作为缓释制剂骨架，如各型号的 HPMC 都具有这样的性质。

同一产品往往具有不同热凝胶化温度，其原因可能是材料的批次不同，也可能是研究人员研究条件及观察的转变点不一致。通常观察热凝胶化过程的温度有两个：第一是初期沉淀温度（the incipient precipitation temperature，IPF），此时光透过率达 97.5%；第二是昙点，此时光透过率为 50%。文献中常引用这两种温度，IPF 一般被定义为起浊的最低温度，而沉淀温度要稍高些。

文献中也常提到聚合物凝胶的“熔点”，系指凝胶的黏度开始快速下降时的温度。“熔点”温度与聚合物的取代度、相对分子质量、聚合物的浓度、添加剂的种类及实验条件有关。

热凝胶化温度与纤维素衍生物的取代基的类型和数量有关，甲基纤维素的热凝胶化温度很易测出，在 50～55℃时可形成坚硬的凝胶。HPMC2906 及 HPMC2910 的行为酷似甲基纤维素，但亲水性较强，其热凝胶化温度比之稍高，分别为 60～68℃及 58～64℃，形成的凝胶较软，HPMC 2208 在 70～90℃形成的凝胶更柔软，其硬度不易测定。

影响热凝胶化温度的其他因素有：聚合物的浓度（浓度增加 2%，热凝胶化温度下降 4～10℃）、升温速度、施加应力速度、添加剂的种类（PEG、丙二醇由于增溶作用，提高热胶凝化温度，而甘油、山梨醇及盐类由于减低水中的溶解度，从而加快胶凝速度）等。

以下是盐类影响纤维素衍生物的凝胶化的一例：盐酸普萘洛尔骨架片（应用 HPMC 为辅料）受一些无机盐的影响（表 4－9）。

表 4－9　以 HPMC2208 为骨架的普萘洛尔片在不同离子及离子强度时对崩解时限的影响

无机盐	浓度（mol/L）	离子强度（mol/L）	崩解时限（min）	昙点℃	骨架结构变化
NaH_2PO_4	0.6	0.6	>120	29.2	完整，快速凝胶化
	0.9	0.9	52	18.9	崩解，凝胶化很慢
Na_2HPO_4	0.1	0.3	>120	52.0	完整，快速凝胶化
	0.3	0.9	23	28.3	崩解，凝胶化很慢
	0.8	2.4	>120	6.3	完整，无凝胶化
NaCl	0.9	0.9	>120	43.7	完整，快速凝胶化
	1.5	1.5	>120	32.0	完整，快速凝胶化
	2.0	2.0	85	24.7	崩解，快速凝胶化
	2.5	2.5	>120	19.0	完整，无凝胶化

温敏给药系统可应用这种溶胶－凝胶的转变原理来传递药物，如含有离子型表面活性剂的乙基羟乙基纤维素（ethylhydroxyethylcellulose，EHEC）的低浓度水溶液在室温时为液体，而在体温时则黏度大为增加。表面活性剂、电解质对温敏系统的黏度和昙点都有明显的影响。

十三、液晶的形成

水溶性纤维素衍生物在其水凝胶中存在液晶相（liquid crystal）已有一些研究报道，但其在药剂学应用中的意义还没有深入的研究，液晶相的存在对于说明药物释放系统中载体有序结构影响药物的释放性方面具有实用的意义。

在室温下，高相对分子质量的纤维素衍生物在水溶液中的浓度达到临界体积分数（0.3～0.5）时，能形成液晶，对于一定的聚合物和溶剂，临界体积分数随温度的增加而升高。强酸性溶剂有利于液晶相的形成。20%～50%的 HPC 水溶液可见双折射和彩虹条纹的胆甾型液晶的特性。由于部分分子链的柔性和侧链的作用，形成液晶的临界浓度要高于前述的数值，到目前为止，除了 HPC 外，已发现 MC、HPMC、HEC 和 CMCNa 在室温和 37℃也具有液晶结构。由于 HPC 能形成稳定、易控制的液晶相，因此它是水溶性纤维素衍生物液晶研究最多的模型化合物。

影响液晶相的形成因素有分子链的刚性、取代基的类型、取代度、摩尔含量、溶剂和温度等。

第四节　药用纤维素衍生物各论

一、纤维素酯类

（一）醋酸纤维素

1. 来源与制法

醋酸纤维素（cellulose acetate）是部分乙酰化的纤维素，其含乙酰基

29.0% ~44.8% (*W/W*)，即每个结构单元约有 1.5 ~3.0 个羟基被乙酰化，其结构式见图 4 -11。醋酸纤维素混杂的游离醋酸不得超过 0.1%。

醋酸纤维素系以纯化的纤维素为原料，硫酸为催化剂，加过量的醋酐，使全部酯化成三醋酸纤维素，然后水解降低乙酰基含量，达到所需酯化度的醋酸纤维素由溶液中沉淀出来，经洗涤、干燥后，得固态产品，其酯化反应见式 (4 -4)：

$$2[C_6H_7O_2(OH)_3]_n + 3n(CH_3CO)_2O \xrightarrow{H_2SO_4} 2[C_6H_7O_2(OCOCH_3)_3]_n + 3nH_2O \quad (4-4)$$

醋酸纤维素是部分或全部的羟基乙酰化的纤维素。醋酸纤维素因乙酰化的程度和分子链的长度不同，相对分子质量也在一较大的范围内变动，见表 4 -10。

表 4 -10 不同型号的醋酸纤维素的比较

型号	乙酰基 (%)[1]	黏度 (mPa·s)	羟基 (%)	熔程 (℃)	T_g[2] (℃)	密度[3] (g/cm³)	$\overline{M}_n$[4]
CA -320S	32.0	210.0	8.7	230 ~250	180	0.4	38 000
CA -398 -3	39.8	11.4	3.5	230 ~250	180	0.4	30 000
CA -398 -6	39.8	22.8	3.5	230 ~250	182	0.4	35 000
CA -398 -10NF	39.8	38.0	3.5	230 ~250	185	0.4	40 000
CA -398 -30	39.7	114.0	3.5	230 ~250	189	0.4	50 000
CA -394 -60S	39.5	228.0	4.0	240 ~260	186	-	60 000
CA -435 -75	43.5	-	0.9	280 ~300	185	0.7	122 000

[1] 此值 (%) 系按下式计算而得：$\frac{M_{CH_3CO} \times DS}{M_{C_6H_{10}O_5} - M_H \times DS + M_{CH_3CO} \times DS} \times 100$，式中 M_{CH_3CO}，$M_{C_6H_{10}O_5}$，M_H 分别为各自基团的相对分子质量，DS 为取代度。[2] 玻璃化转变温度；[3] 轻敲密度；[4] 数均相对分子质量（以聚苯乙烯为标准品计）。

2. 性质

醋酸纤维素是白色到类白色的、可自由流动的粒状或片状物。无味，无臭，或微有醋酸臭。粉末松密度约为 0.4g/cm³；玻璃化转变温度为 170 ~190℃；熔点 230 ~300℃。

醋酸纤维素的溶解性极大地受到所含乙酰基量的影响。根据取代基的含量不同，其在有机溶剂中的溶解度差异很大。醋酸纤维素溶于以各种比例混合的丙酮 - 水，二氯甲烷 - 乙醇混合物，二甲基甲酰胺中。高乙酰化的醋酸纤维素一般比低乙酰化的醋酸纤维素在溶剂选择方面更受限制。醋酸纤维素或二醋酸纤维素比三醋酸纤维素更易溶于有机溶剂，在制剂操作中（如片剂包薄膜衣），经常要用到共溶剂，溶剂的快速蒸发十分重要。醋酸纤维素的乙酰基含量下降，亲水性增加，水的渗透性增加，三醋酸纤维素含乙酰基量最大，熔点最高，因而限制它与增塑剂的配伍应用，并且也限制了水的渗透性。国产的二醋酸纤维素在 25℃、相对湿度 95% 时，吸水量约 10%，熔点在 260℃以上（同时分解）。醋酸纤维素与下列增塑剂有相容性：二乙基酞酸酯，聚乙二醇，三乙酸甘油酯和枸橼酸三乙酯。

本品用有机溶剂配成10%（W/V）的溶液，其黏度范围为10～230mPa·s。也可用不同平均黏度的醋酸纤维素混合使用。纤维素经醋酸酯化后，分子结构中多了乙酰基，只保留少量羟基，降低了结构的规整性，因此，性质也起了变化，其耐热性提高，不易燃烧，吸湿性变小，电绝缘性提高。

在高温高湿下，醋酸纤维素会缓慢水解，增加游离酸含量并有醋酸臭味。

3. 应用

早年已收载于各国药典（BP、EP、NF和JPE），但近年有些国家新版药典未见收载。在制剂处方中，以往醋酸纤维素广泛用于药物缓释和掩盖口味，但由于众多新型的纤维素衍生物的相继问世，已被逐步取代。

醋酸纤维素用作片剂的半透膜包衣，特别是渗透泵型片剂和植入剂，控制、延缓药物的释放。与其他物质合用，醋酸纤维素膜也可实现缓释目的。醋酸纤维素和其他纤维素酯也被用来制备具有控释特性的载药微球。醋酸纤维素薄膜可用于透皮吸收传递系统。例如，对乙酰氨基酚颗粒在做成咀嚼片之前包上一层醋酸纤维素衣膜。缓释片剂中也可用醋酸纤维素作为直接压片的骨架成形物，其释药特征可通过改变药物与醋酸纤维素的比例，和加入增塑剂来调整，但不受醋酸纤维素的相对分子质量和粒径分布的影响。

醋酸纤维素水分散体（平均粒径0.2μm），含固体成分10%～30%，可用作肠溶包衣材料，其黏度为50～100mPa·s。

4. 安全性

三醋酸纤维素具有生物相容性，醋酸纤维素广泛应用于口服制剂中，一般认为其无毒、无刺激性，已收载于FDA《非活性组分指南》（口服片剂）。对皮肤无致敏性。多年来用作肾渗析膜直接与血液接触，无生物活性且很安全，在生物pH范围内是稳定的，它可和几乎全部可供医用的辅料配伍，并能用辐射线或环氧乙烷灭菌。

（二）纤维醋法酯

1. 来源与制法

纤维醋法酯（cellacefate，cellulose acetate phthalate，CAP），又称醋酸纤维素酞酸酯，是部分乙酰化的纤维素的酞酸酯，国产品名纤维醋法酯，含乙酰基17.0%～26.0%，含酞酰基（$C_8H_5O_3$）30.0%～36.0%，含游离的酞酸不得超过0.6%。其主链化学结构式见图4-25。

纤维醋法酯分子中一半的羟基被乙酰化，1/4的羟基被含两个羧酸基团的酞酸中的其中一个羧酸基团所酯化的纤维素，此酞酸中另外一个羧酸基团是游离的。醋酸纤维素酞酸酯是取代度约为1的醋酸纤维素，在稀释剂吡啶中同酞酸酐酯化而成的半酯。

2. 性质

醋酸纤维素酞酸酯为白色易流动有潮解性的粉末，微有醋酸臭，松密度0.260g/cm^3；轻敲密度0.266g/cm^3；熔点192℃，玻璃化转变温度为160～170℃。

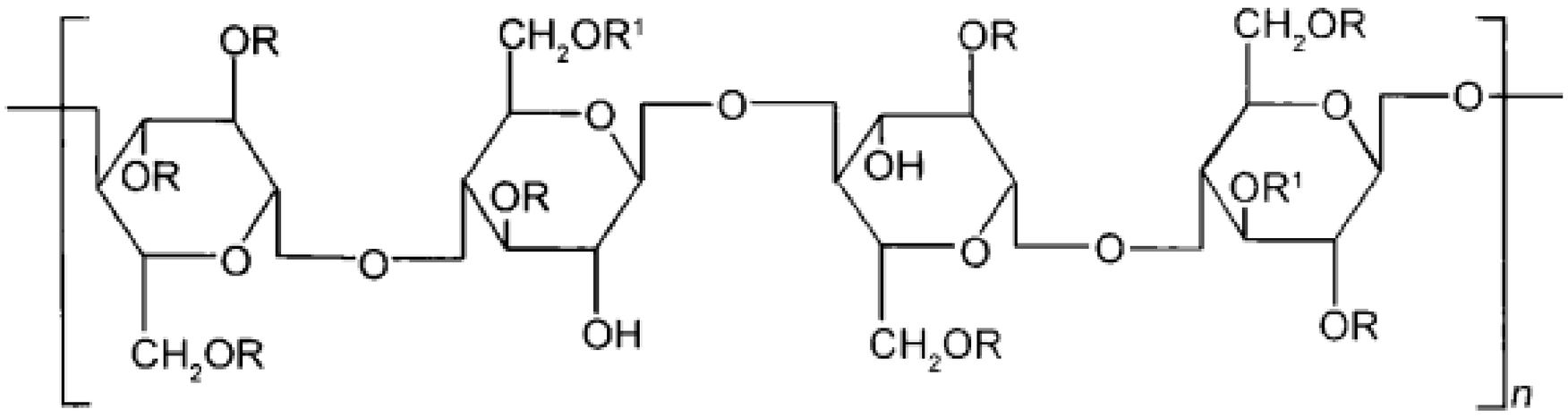


图 4－25　纤维醋法酯结构式

本品不溶于水（0.8mg/ml）、乙醇、烃类及氯化烃类，可溶于丙酮与丁酮及醚醇混合液，不溶于酸性水溶液，故不被胃液破坏，但在 pH 为 6.0 以上的缓冲液中可溶解。很多溶剂和混合溶剂都可使纤维醋法酯溶解，但其溶解度都在 10%（*W/W*）以下。

本品浓度为 15%（*W/W*）、含水量为 0.4% 的丙酮溶液的黏度为 50～90mPa·s。15% 的丙酮溶液，黏度约为 50～90mPa·s。

CAP 吸湿性不大，在 25℃，相对湿度 60% 时的平衡吸湿量在 6%～7%，但保存时应避免过多地吸收水分，长期处于高温高湿条件，将发生缓慢水解，从而增加游离酸，并且改变黏度，经 40℃，相对湿度 75% 放置 30 天，游离酞酸可达10.32%，60 天可达 17.32%，经 60℃，相对湿度 100% 放置 20 天后，CAP 在肠液中已不溶解。

3. 应用

CAP 作为肠溶包衣材料，一般在其中加入酞酸二乙酯作增塑剂，任何与纤维醋法酯合用来增加其效果的增塑剂，都必须经过筛选。同一增塑剂用于不同的片剂包衣中，可能不会产生令人满意的结果。

在用混合溶剂时，重要的是先要将纤维醋法酯溶于溶解度较大的溶剂，然后再加入第二种溶剂，一定要将纤维醋法酯加入到溶剂中，而不能反过来加。

由于使用时需加有机溶剂溶解，溶剂挥发污染环境，造成易燃易爆的不安全因素，因此，国外已开发了含 30% CAP 的肠溶包衣水分散体（aqueous enteric coating dispersion，商品名 Aquacoat CPD），NF 也已收载，CAP 的水分散体和它的有机溶剂溶液相比，具有下列优点：粒度在 0.2μm 左右的水分散体避免了有机溶剂蒸汽对工作人员的伤害作用；水分散体的生产过程无单体、阻聚剂、引发剂或催化剂残留；包衣材料溶液的黏度比同浓度的有机溶剂溶液低得多，由这种胶乳（latex）粉末组成的包衣系统为含有 10%～30% 固体的水性分散系，黏度范围为 50～100mPa·s。喷雾包衣时在片面上分布快而均匀；包衣好的片剂有更好的抗胃酸及在小肠上端被吸收的作用；包衣好的片

剂片面美观，特别是带有标识的片剂。CAP 的使用量是片芯重量的 0.5% ~ 9.0%。

某些离子化合物，像碘化钾和氯化铵，可透过纤维醋法酯膜。在这些情况下应该包以合适的隔离层。

在固体剂型中，纤维醋法酯一般用于直接压片或将其溶于有机溶剂或水中用作包衣剂。添加增塑剂可增加此包衣材料的防水性能，在处方中与增塑剂合用比单用纤维醋法酯更有效。

纤维醋法酯与许多增塑剂是相容的，这包括单醋酸甘油酯；丁基邻苯二甲酰羟乙酸酯；酒石酸二丁酯；邻苯二甲酸二乙酯；邻苯二甲酸二甲酯；乙基邻苯二甲酰乙基羟乙酸酯；甘油；丙二醇；三醋酸甘油酯；枸橼酸三乙酯；三丙酸甘油酯。纤维醋法酯与其他包衣剂如乙基纤维素合用，可用于控释给药制剂。

治疗上，最近有实验报道纤维醋法酯有杀灭性传播疾病的病原体，如 HIV－1 逆转录病毒的作用。

4. 安全性

CAP 口服安全，毒性低，已收载于 FDA《非活性组分指南》，可用于口服片剂。英国准许用于非注射用的制剂中。

大鼠和狗的纤维醋法酯的实验结果表明，其口服毒性低。大鼠在每天喂食含 30% 纤维醋法酯饲料达 1 年之久，未显示生长抑制。每天喂食 16g 纤维醋法酯 1 年的狗也很正常。

长期与其接触的工作人员未见皮肤反应，但对耳、黏膜及呼吸道有刺激性。

（三）醋酸丁酸纤维素

1. 来源与制法

醋酸丁酸纤维素（cellulose acetate butyrate，CAB）是部分乙酰化的纤维素的丁酸酯，国内外都未收入药典，国外有商品，常用规格见表 4－11。

表 4－11　醋酸丁酸纤维素的规格

型号	丁酰基含量（%）	乙酰基含量（%）	羟基含量（%）	游离醋酸含量（%）
CAB170－15S	17.0	20.9	1.5	0.03
CAB381－2	37.0	13.0	1.5	0.03
CAB500－1	50.0	5.0	0.5	0.03

CAB 的制法与醋酸纤维素相似，其中部分乙酰基为丁酰基所代替。其主链结构式见图 4－11。

2. 性质

CAB 与醋酸纤维素有相似的性质，但熔点比醋酸纤维素低，疏水性强，熔点的高低与乙酰基和丁酰基的比例有关。CAB 与很多增塑剂有较好的相容性。CAB 与三醋酸纤维素不同，可以溶解在丙酮中，吸湿性也较少。

3. 用途

CAB 可作为三醋酸纤维素的代用品，在药物控制释放领域（疏水性基质和半渗透膜）有广阔的用途。由于它的熔点较低，白色，光亮，熔后透明，早已用作制品的表层涂料。

4. 安全性

CAB 的应用已有悠久历史，虽认为口服安全，但未见法定文件收载。

二、纤维素醚类

（一）羧甲纤维素钠

1. 来源与制法

羧甲纤维素钠 BP 和 JP 称 carmellose sodium，EP 称 carmellosum natricum，USP 称 carboxymothylcellulose sodium（CMCNa），俗称纤维素胶（cellulose gum），视所用纤维素原料不同，CMCNa 相对分子质量在 9 万～70 万之间，市售的羧甲纤维素钠有许多级别，它们的取代度在 0.7～1.2 之间。CMCNa的主链化学结构式见图 4－11。

CMCNa 的制法是：将纤维素原料制成碱纤维素，然后放入醚化锅中，用乙醇作反应介质，加一氯醋酸在 35～40℃进行醚化，反应液用 70% 乙醇稀释，加盐酸中和至 pH 为 7～8，过滤，用 70% 乙醇洗涤，过滤，压干，干燥，粉碎即得，其一取代基化合物制备反应式见式（4－5）。

$$[C_6H_7O_2(OH)_3]_n \cdot nNaOH + nClCH_2COOH \xrightarrow{35\sim40℃} [C_6H_7O_2(OH)_2CH_2COONa]_n + nNaCl + H_2O \quad (4-5)$$

2. 性质

羧甲纤维素钠为白色至几近白色、无味颗粒状粉末。它的松密度为 0.78g/cm^3，pK_a 为 4.30，在 227～252℃间变棕色（焦化），本品有潮解性，温度达到 37℃，在相对湿度为 80% 时，可吸附 50% 以上的水分，因此影响制成品质量。本品不溶于丙酮，乙醇，乙醚和甲苯。在任何温度的水中均易分散，形成透明、胶状溶液。水中的溶解度随着取代度的不同而不同。它的重要性质有黏度、溶解度和分散度等，这些性质与它的相对分子质量或聚合度、取代度和溶解介质的 pH 有密切关系。pH 低于 2 时产生沉淀，大于 10 时黏度迅速下降。

市售不同规格的羧甲纤维素钠具有不同的黏度。其 1%（*W*/*V*）水溶液的黏度为 5～13 000mPa·s。随着浓度的增加，其水溶液的黏度也随之增大。高温持续加热，可使胶破坏，并使黏度降低。羧甲纤维素钠在 pH 4～10 范围内非常稳定，最适 pH 为中性。CMCNa 使用时，稀溶液的酸碱度对羧甲基纤维素的组成有影响，pH 为 7 时，有 90% 呈钠盐；pH 为 5 时，则大约 10% 呈钠盐；pH 为 6～8 时，其黏度趋向于最大；pH＝8.25 是它的等电点。由于纤维素是具有大量羟基的聚合物，在它的链之间，存在强大的氢键力，所以不能

溶于水，部分羟基醚化后，降低了链间引力，打乱了晶态的有序结构，从而具有水溶性，并在水溶液中呈现不同的黏度。国外市售的 CMCNa 具有不同的规格，按其1%溶液计，高黏度者黏度为 1～2Pa·s，中黏度者黏度为 0.5～1Pa·s，低黏度者黏度为 50～100mPa·s。

国外市售的 CMCNa 取代度也不一，取代度为 0.2～0.5 者溶于稀碱或分散于水中成黏稠液，取代度大于 0.5 者溶于水成黏液，取代度增加到更大的数值（2 以上）时，虽然链间引力下降，由于取代基的疏水性，则需要非极性溶剂来溶解。药物制剂中应用最多的是取代度等于 0.7 的产品，在水中可溶，在有机溶剂中几乎不溶，如美国药典收载的 CMCNa 的取代度在 1.15～1.45 之间，其在水中可溶，对可溶性组分有更好的配伍相容性。

CMCNa 干热灭菌为 160℃1h，其水溶液可热压灭菌，但两种灭菌法都可使其相对分子质量下降。CMCNa 的粒度对它的分散和溶解的难易有相当大的影响，粗粒产品分散性较好，但溶解时间较长，细粒产品溶胀及溶解速度较快。

3. 应用

主要由于其增黏的特性，羧甲纤维素钠广泛用于口服和局部用药物制剂。它的黏稠水溶液在局部、口服或注射用制剂中用做助悬剂。羧甲基纤维素钠也可以用作片剂的黏合剂和崩解剂，并用于乳剂的稳定剂。

通常高浓度（3%～6%）的中等黏度级别的羧甲纤维素钠可以制成凝胶作为制剂的基质或糊剂。此类凝胶中常加入二醇类以防止干燥。此外，羧甲纤维素钠还是自黏合造漏术、伤口护理材料和皮肤用的贴剂中的主要成分之一，可吸收伤口的分泌物或皮肤的汗水。羧甲基纤维素钠在我国是最早开发应用的纤维素衍生物之一，作为药用辅料，常用为混悬剂的助悬剂，乳剂的稳定剂（0.25%～1.0%）、增稠剂，凝胶剂（3.0%～6.0%）、软膏和糊剂的基质（中等黏度，用 4%～6% 浓度），片剂的黏合剂（1.0%～6.0%）、崩解剂，也可用作皮下或肌内注射的混悬剂的助悬剂，以延长药效。

4. 安全性

羧甲纤维素钠通常被认为是没有毒性和刺激性的物质。CMCNa 不被胃肠道消化吸收，口服吸收肠内水分而膨化，使粪便容积增大，刺激肠壁，故 USP 收载作膨胀性通便药。但当大量服用时有缓泻作用，临床上，每日分剂量服用 4～10g 的中黏度或高黏度的羧甲纤维素钠可作为容积性泻药。CMCNa 不宜应用于静脉注射，因其易沉着于组织内。在胃中微有中和胃酸作用，可作为黏膜溃疡保护剂。世界卫生组织没有确定羧甲纤维素钠可接受的日摄入量。然而动物实验的研究表明，皮下注射能够使动物产生炎症，重复注射，注射部位有时出现组织纤维化，静脉注射在动物体内显示有致敏性。

超敏和变态反应只见于牛和马等动物，主要见于作为一些兽用注射剂如疫苗、青霉素处方中的成分。豚鼠口服 LD_{50}16g/kg；小鼠口服 LD_{50}27g/kg。

本品已列入 GRAS。并收载于 FDA《非活性成分指南》（用于牙科制剂；

吸入剂；关节内、黏液囊内、真皮内、外伤内、肌注、滑膜腔内和皮下注射针剂；口服胶囊剂、滴丸、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和片剂；局部用及阴道用制剂）。

（二）交联羧甲纤维素钠

1. 来源与制法

交联羧甲纤维素钠（croscarmellose sodium，CCNa）已收载于 NF、BP 和 JPE，EP 称 maydis oleum raffinatum。

市场中称改性纤维素胶（modified cellulose gun），是 CMCNa 的交联聚合物，一般有 2 种规格：A 型 pH 为 5.0～7.0，取代度为 0.60～0.85，氯化钠及乙醇酸钠总量低于 0.5%，沉降容积为 10.0～30.0ml；B 型 pH 为 6.0～8.0，取代度为 0.63～0.95，氯化钠及乙醇酸钠总量低于 1.0%，沉降容积为 80.0ml 以下。

本品是以药用级的 CMCNa 为原料，控制一定 pH 和温度进行内交联而得。

碱纤维素的制备可将来源于木浆或棉纤维的纤维素在氢氧化钠溶液中浸渍。然后将碱纤维素与一氯醋酸钠反应得到羧甲纤维素钠。待取代反应完成，且全部氢氧化钠耗尽后，过量的一氯醋酸钠缓慢水解为羟基乙酸。羟基乙酸将部分羧甲基钠基团转化为游离酸，并催化交联生成交联羧甲纤维素钠。随后用醇水提取交联羧甲纤维素钠，除去残留的氯化钠和羟基乙酸钠。纯化后的交联羧甲纤维素钠的纯度大于 99.5%。可以将交联羧甲纤维素钠磨碎，降低聚合物纤维的长度，从而改善其流动性。

2. 性质

本品为无臭、白色或灰白色粉末。商品 Ac－Di－Sol®（FMC 公司）的松密度为 0.529g/cm^3，粒度约相当于中国药典九号筛。虽然是钠盐，由于分子为交联结构，不溶于水。但当与水接触后，交联羧甲纤维素钠体积迅速溶胀至原体积的 4～8 倍。其粉末流动性好。具有毛细管作用和良好吸水溶胀性，故有助于片剂崩解和药物溶出，为目前常用的超级崩解剂的一种。

3. 应用

交联羧甲纤维素钠的特点是不溶于水而吸水性良好，故主要用作口服制剂的崩解剂，并能加速药物溶出。在口服剂型中用作胶囊剂、片剂和颗粒剂的崩解剂。用作片剂崩解剂时，浓度为 0.5%～5.0%，作为胶囊剂崩解剂时，浓度为 10%～25%。

片剂中，交联羧甲纤维素钠适用于直接压片用量为 2%。湿法制粒时，交联羧甲纤维素钠可分别于润湿阶段或干燥阶段加入（颗粒内加和颗粒外加），这样可以最好发挥崩解剂的毛细管和溶胀作用。

4. 安全性

交联羧甲纤维素钠通常认为无毒、无刺激性。收载于 FDA 的《非活性组分指南》（口服胶囊剂和片剂）。大量口服可能有缓泻作用，但固体制剂处方中的用量不大可能导致这一问题。

在英国，交联羧甲纤维素钠允许应用于营养保健品中。

（三）羧甲纤维素钙

1. 来源与制法

本品取代度与 CMCNa 相近，但相对分子质量较低，聚合度在 300 ± 100，由于以钙盐存在，在水中不溶，能吸收数倍量的水而膨化。

羧甲纤维素钙（carboxymethyl cellulose calcium，calcium CMC）[1]，系在生成 CMCNa 后，用酸处理，除去 NaCl 和乙醇酸钠，洗去多余的游离酸，加适量的 $CaCO_3$ 反应生成钙盐，然后研磨成粉末制成，是世界上唯一一种含钙的崩解剂。已收载入 BP、EP、NF 和 JPE，各国产品取代度不一，约为 0.5 ~ 1.0。

2. 性质

本品为白色，无味的细粉、有吸湿性。1%（*W/V*）水分散液的 pH 为 4.5 ~6.0，粒度：95% 通过 73.7μm（相当中国药典九号筛）。几乎不溶于乙醇（95%）和醚溶剂。它在水中不溶，由于它与钙的螯合结构在水中有亲水性，能吸水膨胀到原体积的几倍。在 0.1mol/L 盐酸中不溶，微溶于 0.1mol/L 氢氧化钠溶液中。它的缺点是其中的钙会与一些含磷酸盐和硫酸盐的药物发生反应。有很好的可压性和崩解性。

3. 应用

尽管羧甲纤维素钙在水中不溶，但由于它和水接触后体积膨胀，因此是有效的片剂崩解剂。主要用于片剂，作为黏合剂（5% ~15%）、稀释剂和崩解剂（1% ~15%），最高使用浓度为 15%（*W/W*）；超过此浓度，片剂的硬度减少。本品也作为助悬剂或增黏剂用于口服和局部药物制剂中。

由于 CMCNa 口服易成糊状，老年人及小儿服用含 CMCNa 的固体制剂有堵塞的危险，且 CMCNa 作为片剂的崩解剂性能不好，羧甲基纤维素钙能弥补 CMCNa 的上述不良作用，而且钙盐也适宜需限制钠盐摄取的患者应用。

4. 安全性

收载于 FDA《非活性组分指南》，可用于口服片剂。英国许可用于非注射制剂。羧甲纤维素钙用于口服及局部药物制剂中，类似于羧甲纤维素钠，被广泛认为无毒、无刺激性。然而同其他纤维素衍生物一样，口服大量的羧甲纤维素钙有轻泻作用。

（四）甲基纤维素

1. 来源与制法

甲基纤维素（methyl cellulose，MC）是纤维素的甲基醚，含甲氧基 27.0% ~32.0%，取代度 1.64 ~1.92，聚合度 *n* 为 50 ~1000 不等，相对分子质量在 2 万 ~22 万。它的主链化学结构式见图 4 - 11，中国药典（2005 年版）

（1）商品名 ECG 505（日本五德）。

二部及世界上主要工业国家的药典都已收载。甲基纤维素是以碱纤维素为原料，与氯甲烷进行醚化而得，反应产物经分离、洗涤和烘干、粉碎，最后得粉状成品，其反应式见式（4-6）。

$$[C_6H_7O_2(OH)_3]_n \cdot nxCH_3Cl \longrightarrow [C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(OCH_3)_x]_n + nxNaCl + nxH_2O \quad (4-6)$$

2. 性质

甲基纤维素为白色~黄白色纤维状粉末或颗粒，松密度 0.276g/cm^3，熔点 280~300℃，同时焦化。甲基纤维素微具吸湿性，在 25℃及相对湿度为 80%时的平衡吸湿量为 23%。

本品有良好的亲水性，在冷水中膨胀生成澄明及乳白色的黏稠胶体溶液，其1%溶液 pH 为 5.5~8.0，不溶于热水、饱和盐溶液、醇、醚、丙酮和甲苯，溶于冰醋酸。甲基纤维素在冷水中的溶解度与取代度有关，取代度为 2 时最易溶，甲基纤维素的水溶液与其他非纤维素衍生物胶质溶液相反，温度上升，初始黏度下降，再加热反易胶化，取代度高，凝胶化温度较低，如取代度为 1.24，1.46，1.66，1.89 者，热凝胶化温度分别为 65~75℃，61~65℃，56℃或 55℃，煮沸时产生沉淀，放冷再溶解。因此配制其溶液时，应先用 70℃热水混合至所需一半体积时，再加冷水混匀，可得澄明溶液。有电解质存在时，凝胶化温度下降，有乙醇或聚乙二醇存在时，凝胶化温度上升，加蔗糖及电解质至一定浓度时，可析出沉淀，故质量标准中，一般规定有 NaCl 等电解质的限量。高浓度电解质溶液可增加甲基纤维素黏胶剂的黏度，即因析出甲基纤维素所致。随着甲基纤维素达到很高浓度时，它会以分离或连续的凝胶形式完全沉淀下来。

甲基纤维素的聚合度在 15~8000 不等，黏度取决于聚合度，我国已有产品，国际市场商品按黏度分有 15、25、100、400、1500、4000、8000mPa·s 等不同等级（注意，国际市场的商品名有 Methocel A、Metolose M，易与羟丙甲纤维素的商品名相混淆，后者除具有甲基取代外，还含有羟丙基取代，但在产品目录上都被标上相同的商品名，在其名下仅能通过独特的标号加以区分。不应将这些产品与仅含有甲基取代的产品等量齐观）。

美国药典规定它的标示黏度的允限为：低于 100mPa·s 黏度型号为 80%~120%，高于 100mPa·s 的黏度型号为 75%~140%。甲基纤维素溶液在室温时，在 pH 2~12 范围内对碱及稀酸稳定。甲基纤维素易霉变，故经常用热压灭菌法灭菌，与常用的防腐剂有配伍禁忌。各种级别的甲基纤维素都是以其 2%（*W/V*）溶液测定，有确定的、狭窄的黏度范围。其溶液黏度可随浓度增加而增加。在 50~60℃形成凝胶之前，温度升高黏度降低。热凝胶化过程是可逆的，将其冷却后可再形成黏性溶液。

甲基纤维素溶液易于被微生物破坏而腐败，因此应该使用抗菌防腐剂。也可以对溶液进行热压灭菌，尽管此过程会使溶液黏度降低。热压灭菌后溶液黏度的变化与溶液 pH 有关。pH 低于 4 的溶液在热压灭菌后其黏度下降超

过了20%。

甲基纤维素的热凝胶化温度，随着浓度增加而下降。加入添加剂可提高或降低其热凝胶化温度。药物的存在可影响甲基纤维素凝胶的性质。此外，甲基纤维素溶液的黏度可由于药物或其他添加剂的存在而发生改变，其水溶液可被冷冻，但在冻结时不会发生相分离。

有三种方法可使甲基纤维素溶于水：①最常使用的方法是先将甲基纤维素加入到热水中，用适量的甲基纤维素与70℃水（大约使用所需水的终体积量的一半）混合。然后将冷水或冰加入到热浆液中以使温度降至20℃以下，可得到澄明、特定黏度的甲基纤维素水溶液；②在与水混合前，将甲基纤维素粉末与处方中其他粉末成分干燥混合（二者比值一般为7∶1～3∶1）；③在加入水之前用有机溶剂将甲基纤维素粉末润湿。通常，甲基纤维素溶液表现为假塑性流体，所以没有致流值，在凝胶化温度以下表现为非触变性流体性质。

3. 应用

在药剂产品中，低或中等黏度的甲基纤维素可作为片剂的黏合剂（2%～6%）；用于片剂包衣的浓度为0.5%～5%；高黏度甲基纤维素可用于改进崩解（2%～10%）或作缓释制剂的骨架（一般浓度为5%～75%）。高取代度、低黏度级的甲基纤维素可用其水性或有机溶剂溶液喷雾片剂包衣或包隔离层；低黏度级甲基纤维素还可用于乳化橄榄油，花生油和液体石蜡。其他可作助悬剂、增稠剂、乳剂稳定剂、保护胶体，亦可作隐形眼镜片的润湿剂及浸渍剂。0.5%～1%（*W/V*）的高取代、高黏度甲基纤维素可作滴眼液用；其1%～5%浓度可用作乳膏或凝胶剂的基质，然而，目前眼用制剂更常用的基质是羟丙甲纤维素。

4. 安全性

已列入GRAS。已收载于FDA《非活性组分指南》可用于舌下片、肌内注射剂、眼用制剂、口服胶囊剂、口服混悬液及口服片剂、局部用或阴道用制剂。英国也准许用于非注射用制剂中。甲基纤维素，通常被认为安全、无毒、无致敏、无刺激性。在肠道内不被吸收。美国药典及日本药局方收载其作为通便药（5%～30%），因它在肠内吸水膨化，软化大便，增加容积，增加肠蠕动且无局部刺激作用。口服后，甲基纤维素不能被消化或吸收，因此是一种无热量材料。过量摄取甲基纤维素可能会暂时地增加肠胃气胀和胃肠膨胀。

如果将甲基纤维素吞服时伴随的液体量不足，可能导致食道阻塞。此外，大量摄取甲基纤维素可能会干扰一些矿物质的吸收。然而，上述不良作用和一些可能的不良作用主要与甲基纤维素作为通便剂有关，而当其作口服制剂辅料时，这些副作用就不再是主要的因素。

虽然已将甲基纤维素用于关节内注射剂和肌内注射剂中，但并不将它用于静脉注射产品。大鼠体内研究表明，静脉注射甲基纤维素可能会引起肾小球肾炎和高血压。

小鼠 LD_{50}（腹腔注射）：275g/kg。

（五）乙基纤维素

1. 来源及制法

乙基纤维素（ethyl cellulose）是纤维素的乙基醚，取代度为2.25～2.60，相当于乙氧基含量44%～51%。本品已收入中国药典（2005年版）二部以及BP、EP、NF。国外商品有中型号，含乙氧基46.5%以下；标准型号，含乙氧基46.5%以上。它的主链化学结构式见图4－11。完全乙氧基化的乙基纤维素（DS＝3）的分子式为$C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)_nC_{12}H_{23}O_5$，根据$n$不同，分子量有很大的差异。

乙基纤维素是用乙基纤维素专用的棉绒，以高浓度、高温的氢氧化钠浸渍、膨化，其用碱量比一般纤维素醚制备时所用的碱量多，将此生成的碱纤维素压榨，除去过多的氢氧化钠，然后置高压反应釜内加入苯，必要时应追加氢氧化钠碎片，再与氯乙烷反应，将粗乙基纤维素加入结晶罐中，加入水，蒸去苯，析出乙基纤维素结晶，洗去多余的氢氧化钠及副产物氯化钠，洗净，滤过后脱水，烘干而得。它的醚化度可用氯乙醚的用量来控制，其反应式见式（4－7）。

$$[C_6H_7O_2(OH)_3]_n \cdot nxNaOH + nxC_2H_5Cl \longrightarrow$$
$$[C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(OC_2H_5)_x]_n + nxNaCl + nxH_2O \qquad (4-7)$$

x约为2.25～2.60

国际市场上乙基纤维素的商品有Ethocel（Dow公司产品）和Aqualon（Aqualon公司产品）的不同型号产品。国内四川芦州纤维素厂和上海市试剂二厂有类似型号某些产品。

2. 性质

取代度为2.25～2.60的乙基纤维素在乙醇、甲醇、丙酮和二氯乙烷等有机溶剂中溶解，但不溶于水、甘油和丙二醇。不同取代度的商业乙基纤维素的溶解性质不一，见表4－12。

表4－12　不同取代度的乙基纤维素的溶解性

取代度	乙氧基含量（%）[1]	溶解性
0.5	12.8	溶于4%～8%的NaOH溶液
0.8～1.3	19.5～29.5	分散于水
1.4～1.8	31.3～38.1	溶胀
1.8～2.2	38.1～44.3	增加在极性或非极性溶剂中的溶解度
2.2～2.4	44.3～47.1	在非极性溶剂中的溶解度增加
2.4～2.5	47.1～48.5	易溶于非极性溶剂
2.5～3.0	48.5～54.9	只溶于非极性溶剂

[1]此值（%）系按下式计算而得：$\dfrac{M_{C_6H_5O} \times DS}{M_{C_6H_{10}O_5} - M_{OH} \times DS + M_{C_2H_5O} \times DS} \times 100$，$M_{C_2H_5O}$，$M_{C_6H_{10}O_5}$，$M_{OH}$式中分别为各自基团的相对分子质量，DS为取代度。

乙基纤维素为白色、黄白色、易流动性的粉末及颗粒，不溶于水，易溶于三氯甲烷及甲苯，遇乙醇析出白色沉淀，相对密度 1.12g/cm^3，密度1.12～1.15g/cm^3，松密度为 0.4g/cm^3。药用乙基纤维素的玻璃化转变温度在 106～133℃不等，软化点很低，约为 152～162℃，这表明药典品的乙基纤维素中的氢键几乎不存在。药用乙基纤维素不易吸湿，置 25℃，相对湿度为 80% 的空气中，平衡吸湿量为 3.5%。浸于水中时，吸收水量极少，且极易蒸发。由于乙基纤维素不溶于水、甘油和丙二醇；其乙氧基含量低于 46.5%，易溶于乙酸甲酯、四氢呋喃及芳烃及乙醇（95%）的混合物；其乙氧基含量在 46.5% 以上者易溶于乙醇（95%）、乙酸乙酯、甲醇及甲苯。故其黏度的测定应在 5% 有机溶剂（如甲苯 8%～乙醇 20% 混合液）的溶液中 25℃下进行，聚合度不同，黏度不同。乙基纤维素耐碱、耐盐溶液，有短时间的耐稀酸性。乙基纤维素在较高温度及受日光照射时易发生氧化降解，故宜在 7～32℃避光保存于干燥处。

3. 应用

乙基纤维素在国际市场上有多种型号，供不同用途使用，见表 4－13。

乙基纤维素适宜作为对水敏感的药物骨架，制粒时可将其溶于乙醇，也可利用其热塑性，以挤出法或大片法制粒，调节乙基纤维素或水溶性黏合剂的用量，以改变药物的释放速度。在片剂中，乙基纤维素经干法或以 95% 的乙醇为溶剂的湿法混合后还可用作黏合剂。用乙基纤维素制得的片子硬，脆性低，但是其溶出度差。

乙基纤维素具有良好的成膜性，可将其溶于有机溶剂作为薄膜包衣材料。越高黏度的乙基纤维素制成的膜越牢固持久。加入羟丙甲纤维素或增塑剂后可调整乙基纤维素膜的溶解性。缓释片包衣常用浓度为 3%～10%，一般片剂包衣或制粒为1%～3%，由于它的疏水性好，不溶于胃肠液，常与水溶性聚合物（如甲基纤维素、羟丙甲纤维素）共用，改变乙基纤维素和水溶性聚合物的比例，可以调节衣膜层的药物扩散速度。制备控释膜时，可选用标准型（Std）黏度为 7mPa·s、10mPa·s 及 20mPa·s 药用级（premium）品；一般包衣时可选用下列不同型号：即中型号 5mPa·s、15mPa·s 或其混合物；制备微囊时可用标准型 45mPa·s 或 100mPa·s 药用级品；片剂制粒、包衣时可用标准型 7mPa·s、10mPa·s 或 20mPa·s 药用级品，其中药用级特细粉（型号名称分别为 Ethocel standard 7FP premium、Ethocel standard 10FP premium 及 Ethocel standard 100FP premium），其粒度在几个微米范围，专供作直接压制缓释片的骨架材料，由于其表面积的显著增大，更能显示药物的缓解作用，以提高稳定性和改善黏度。

表 4-13 乙基纤维素的级别、制造商、黏度及粒径

商品级别、代号	制造商	黏度（mPa·s）	粒径（μm）
Ethocel Std 4 premium	Dow Chemical	3.0~5.5	204.0
N-7	Aqualon	5.6~8.0	160.0
Ethocel Std 7FP premium	Dow Chemical	6.0~8.0	9.0
Ethocel Std 7 premium	Dow Chemical	6.0~8.0	210.0
N-10	Aqualon	8.0~11.0	225.0
Ethocel Std 10FP premium	Dow Chemical	9.0~11.0	5.0
Ethocel Std 10 premium	Dow Chemical	9.0~11.0	5.0
N-14	Aqualon	12.0~16.0	212.0
Ethocel Std 20P premium	Dow Chemical	18.0~22.0	-
N-22	Aqualon	18.0~24.0	243.0
Ethocel Std 45P premium	Dow Chemical	41.0~49.0	-
N-50	Aqualon	40.0~52.0	305.0
N-100	Aqualon	80.0~105.0	-
Ethocel Std 100FP premium	Dow Chemical	90.0~110.0	194.0
Ethocel Std 100P	Dow Chemical	90.0~110.0	40.0

对外用制剂，细粉规格产品能提高乙基纤维素的亲脂性和疏水性。在乳膏剂、洗剂或凝膏剂中应用适当溶剂，乙基纤维素可作为增稠剂。乙基纤维素与很多增塑剂，如酞酸二乙酯、酞酸二丁酯、矿物油、植物油、十八醇等，有良好的相容性。

国外通用30%的乙基纤维素水分散体来进行薄膜包衣，水分散体的粒子大小在0.05~0.3μm，黏度在0.1Pa·s以下，NF已收载。商品Aquacoat ECD（FMC生物聚合物公司生产）或Surelease（Colorcon公司）等乙基纤维素水分散体中不含有机溶剂。

通过薄膜衣扩散可以控制乙基纤维素包衣制剂的药物释放。除非制剂的表面积（例如，小丸或颗粒，与片剂相比）很大，一般释放过程缓慢。在某些情况下，乙基纤维素水分散体一般用于颗粒或小丸的包衣。乙基纤维素包衣的小丸和颗粒能承受压力，因此可以保护包衣层在压片过程中免于破裂。

高黏度的乙基纤维素可用于药物微囊化。药物从乙基纤维素包衣微囊的释放过程与微囊壁厚度和表面积有关。

乙基纤维素还可用在口腔中（例如牙科），作为传递治疗药物的装置。也可用作口腔贴片的基膜。该膜具有高抗张强度，使药物很好的单向流动。研究表明乙基纤维素为密度低的泡沫状粉末，可用于制备胃漂浮传递系统。

4. 安全性

普遍认为乙基纤维素是无毒，无致敏性，无刺激性的物质。已列入GRAS，收载入FDA《非活性组分指南》，可用于口服胶囊剂、混悬剂、片剂、外用乳剂及阴道制剂。人体不能代谢乙基纤维素，故不能应用于注射剂中。注射剂使用乙基纤维素可能对肾有毒害。

家兔皮肤 $LD_{50}>5g/kg$；大鼠口服 $LD_{50}>5g/kg$。

（六）羟乙纤维素

1. 来源与制法

羟乙纤维素（hydroxyethyl cellulose，HEC）是纤维素的部分羟乙基醚，它的主链化学结构式见图 4－11。

本品制法如下：将纯净纤维素与氢氧化钠反应制成碱纤维素，然后与环氧乙烷反应而得醚化物。反应时应加挥发性的有机溶剂，以便热转移及利于搅拌，用不溶性的有机溶剂和水洗涤，除去反应生成的副产物，经干燥，粉碎成细粉，市售商品加有少量的防结块剂。HEC 根据相对分子质量的大小和取代基的多寡，有不同型号，其一取代物代表性反应式见式（4－8）。

$$[C_6H_7O_2(OH)_3]_n \cdot nNaOH + \underset{\diagdown O \diagup}{CH_2 \quad CH_2} \longrightarrow C_6H_7O_2(OH)_3(OCH_2—CH_2—OH)_n + nNaOH \qquad (4-8)$$

式（4－8）中，据日本局外规记载，$—OCH_2CH_2OH$ 含量在 30.0% ~ 70.0%（相当于 0.67 ~ 1.56 摩尔取代度）。

羟乙纤维素已收载入 NF、EP、BP，市场规格都标有不同黏度可供选择。国际市场商品羟乙纤维素一般也加有适宜的防黏结剂。

2. 性质

羟乙纤维素为淡黄色到乳白色粉末，无臭，无味，具潮解性，其 1%（*W*/*V*）水溶液 pH 为 5.5 ~ 8.5，松密度为 0.35 ~ 0.61g/cm^3，软化点为 134 ~ 140℃，205℃时分解。市售产品含水量应在 5% 以下，但由于本品具有潮解性，故贮藏条件不同，含水量不同，市售级别不同。吸湿量根据本身含水量和周围环境的相对湿度的不同而异。市售商品 Natrosol 250 在 25℃，相对湿度为 50% 时，平衡含水量为 6%，相对湿度为 84% 时，平衡含水量为 29%。国外市售产品的黏度因厂家不同而异。

羟乙纤维素溶于热水或冷水中，可形成澄明、均匀的溶液，但不溶于丙酮、乙醇和乙醚等有机溶剂，在一些极性有机溶剂中，例如，在甘油中羟乙纤维素可以溶胀或部分溶解。

本品的 2% 水溶液黏度一般在 2 ~ 20 000mPa · s，国外市售有溶解型号、快速分散型号等，不同黏度产品见表 4－14、表 4－15。

本品与 HPC、HPMC 不同点表现在：即使其水溶液加热，也不形成凝胶。与表面活性剂相容性良好。本品水溶液在 pH 2 ~ 12 间黏度变化不大，但 pH 5 以下可能有部分水解，增加溶液温度，黏度下降，但冷却后可恢复原状，本品溶液经冰冻、高温贮藏或煮沸不产生沉淀或胶凝现象。本品溶液易染菌，如长期贮藏应加防腐剂，与大多数水溶性抑菌剂相容性好，与酶蛋白、明胶、甲基纤维素、聚乙烯醇及淀粉等相容。

表 4－14 不同级别的 Cellosize（Amerchol 公司）在 25℃时的黏度

型号	级别	浓度%（W/V）	黏度（mPa·s）	
			低	高
WP	02	5	7～14	14～20
	09	5	60～100	100～140
	3	5	220～285	285～350
WP 和 QP	40	2	70～110	110～150
	300	2	250～325	325～400
	4 400	2	4 200～4 700	700～5 200
	10 000	2	5 700	6 500
	15 000	2	15 000～18 000	18 000～21 000
QP	30 000	1	950～1 230	1 230～1 500
	52 000	1	1 500～1 800	1 800～2 100
	100M	1	2 500	3 000

表 4－15 不同级别 Natrosol 250（Hercules 公司）的水溶液在 25℃时的黏度

型号	不同浓度%（W/V）的黏度（mPa·s）		
	1	2	5
HHR	3 400～5 000	–	–
H4R	2 600～3 300	–	–
HR	1 500～2 500	–	–
MHR	800～1 500	–	–
MR	–	4 500～6 500	–
KR	–	1 500～2 500	–
GR	–	150～400	–
ER	–	25～105	–
JR	–	–	150～400
LR	–	–	75～150

3. 应用

羟乙纤维素为非离子型水溶性聚合物材料，主要用于眼科及局部外用的增稠剂。在干眼、隐形眼镜和口干的润滑剂中都含有羟乙纤维素。羟乙纤维素也广泛用于化妆品中。

药物处方中羟乙纤维素的使用浓度根据溶剂和使用的分子量级别不同而不同。

4. 安全性

一般认为无毒，无刺激性，已收载入 FDA《非活性组分指南》。主要用于眼科和局部用制剂。

目前，在欧洲和美国还没有被批准用于食品中。这主要受到羟乙纤维素制备过程中残留的高浓度乙二醇的限制。

大鼠急性毒性和亚急性毒性试验结果表明羟乙纤维素没有毒性。羟乙纤维素在大鼠的胃肠道不被吸收，也不能被水解。

在口服药物制剂和用于黏膜给药的局部用药物制剂中，不得使用乙二醛处理的羟乙纤维素。羟乙纤维素也不得用于注射制剂中。

（七）羟丙纤维素

1. 来源与制法

羟丙纤维素（hydroxypropylcellulose，HPC）是纤维素的部分聚羟丙基醚，中国药典2005年版所收载的羟丙纤维素（heprolose）是低取代羟丙纤维素（L－HPC），其中含羟丙氧基为7.0%～16.0%。

EP、BP、JPE和USP、NF定义的羟丙纤维素，含羟丙氧基的量约为53.4%～77.8%，其中容许含有不超过0.6%的胶态二氧化硅（JPE容许含0.1%～0.3%）或其他防黏结剂。相对分子质量范围为50 000～1 250 000不等。HPC的主链化学结构式见图4－11，其中m为平均摩尔取代度。国内有人将国外药典所称的HPC称为高取代羟丙纤维素。其正规型号不同的级别商品的黏度见表4－16。

表4－16　羟丙纤维素的正规型号不同的级别商品的黏度

级别	SSL	SL	L	M	H
黏度（mPa·s）	2，0～2.9	3.0～5.9	6.0～10.0	150～400	1 000～4 000

制法：将纯化的纤维素与氢氧化钠反应生成碱纤维素。以碱纤维素为原料，在加温及压力条件下与环氧丙烷醚化而成。利用其不溶于温热水的特性，将副产物丙二醇洗去，但它在水中膨化，洗涤效率较低。在醚化作用时，羟丙氧基可以取代部分的仲羟基，侧链上的伯羟基被取代后形成新的仲羟基，可以进一步与环氧丙烷反应，从而产生“支链延伸”。结果其在侧链不只与1mol的环氧丙烷结合。因此，侧链上有可能存在不止1mol的环氧丙烷。

其一个取代基的化合物代表性的反应式见式4－9。

$$[C_6H_7O_2(OH)_3]_n \cdot nNaOH + nCH_3{-}HC\overset{O}{\diagup\!\diagdown}CH_2 \longrightarrow [C_6H_7O_2(OH)_2OCH_2{-}\underset{CH_3}{\underset{|}{CH}}{-}OH]_n + nNaOH \qquad (4-9)$$

2. 性质

高取代羟丙纤维素为白色或微黄色，无臭无味的粉末，松密度约为0.5g/cm^3。本品1%（W/V）水溶液的pH为5.0～8.5。HPC具有热塑性，在130℃软化；在260～275℃焦化。本品有引湿性，吸水量因本身初始含水量、温度和周围空气的相对湿度不同而异。平衡含水量在25℃、相对湿度50%下为4%（W/W），相对湿度在84%下为12%（W/W）。HPC的干品虽有潮解性，但其粉末很稳定。

HPC可溶于甲醇（1∶2）、乙醇、丙二醇、异丙醇（95%）、二甲基亚砜和二甲基甲酰胺，高黏度型号溶解性较差，加入共溶剂（5%～15%）能显著地改变溶解能力。HPC不溶于热水，但能溶胀，易溶于38℃以下水中，在40～45℃时形成絮状膨化物，放冷可复原。

市售高取代羟丙纤维素有非常宽的黏度范围，其黏度与聚合度有关，由

于中国药典没有收载，国内生产商所定级别不一。

HPC 水溶液在不良条件下，易受化学（低 pH）、生物及光降解而致黏度降低。在高 pH 时，碱催化的氧化反应促使羟丙纤维素降解，造成溶液的黏度下降。由于羟丙纤维素的亲水－亲脂平衡性质（即溶解度上的双亲性），不宜与高浓度溶质配伍，因有的溶质可能夺取溶剂中的水分，降低其水合能力，易产生沉淀。溶解后的 HPC 可与常用防腐剂产生配伍禁忌。羟丙纤维素的水溶液在 pH 6.0～8.0 非常稳定，且对其黏度无影响。

在其他高浓度可溶性物质的存在下盐析作用增强，其沉降温度有所降低。

高取代羟丙纤维素与许多高相对分子质量、高沸点的蜡和油可配伍使用，而且可以用来改变这些材料的某些性质。羟丙纤维素在溶液状态与苯酚衍生物的取代物有配伍禁忌，例如，羟苯甲酯、羟苯丙酯等。

高取代羟丙纤维素改善了其易被霉菌和细菌降解的缺点。但水溶液在恶劣条件下易被降解并使黏度下降。微生物产生的某些酶可使溶液中的羟丙纤维素降解。因此，水溶液长期贮藏需加防腐抑菌剂。高取代羟丙纤维素的有机溶剂溶液一般不需要加防腐抑菌剂。

紫外线也可使高取代羟丙纤维素降解，其水溶液暴露在光照下存放数个月黏度稍有下降。

3. 应用

在口服产品中，高取代羟丙纤维素主要用作片剂湿法制粒或干粉直接压片的黏合剂（2%～6%，*W/W*）、薄膜包衣材料（5%，*W/W*）和缓释制剂材料（15%～35%，*W/W*）。如用黏度低的羟丙纤维素，药物的释放速度增加。加入阴离子表面活性剂可增加高取代羟丙纤维素溶液的黏度，从而使药物的释放速度降低，高黏度型号能延缓片剂中药物的释放，故往往几种型号混合应用充当长效制剂的骨架。此外，还可作为混悬剂的增稠剂和保护胶体。在乙醇溶液中可加入硬脂酸或棕榈酸作为增塑剂。

高取代羟丙纤维素也可作为毫微囊的增稠剂，可作为微囊的囊材。在局部用制剂中，羟丙纤维素可在透皮贴剂或眼科制剂中使用。

高取代羟丙纤维素是热塑性聚合物材料，所以有关塑料的加工方法对其都适用。

高取代羟丙纤维素可用热融体挤出的薄膜的形式应用于局部制剂。如马来酸氯苯那敏膜剂，基质稳定并在较低温度下可制成膜。黏膜黏附性羟丙纤维素微球可用来制备粉末吸入剂。

4. 安全性

FDA 已列入 GRAS。已收载入 FDA《非活性组分指南》，可用作口服胶囊剂和片剂、局部和透皮吸收制剂的辅料。HPC 口服无毒，小鼠口服 LD_{50} >5g/kg、静脉注射 LD_{50} >0.5g/kg、腹腔注射 >25g/kg。对皮肤一般无刺激、无致敏性，但是有个别报道用于雌二醇透皮贴片剂时出现过敏性接触性皮炎。本品与纯纤维素相似，口服后体内无代谢吸收。高取代羟丙纤维素是无毒无刺

激性的材料。但有极少数报道羟丙纤维素作为隐形眼镜时有不适感或有刺激性，其中包括眼睑的超敏作用和水肿。羟丙纤维素的不良反应非常少见。由于高取代羟丙纤维素在应用浓度下对健康无害，WHO 对其日摄取量未作规定。但过量摄取羟丙纤维素可致腹泻。

大鼠 LD_{50}（静脉注射）0.25g/kg；大鼠 LD_{50}（口服）10.2g/kg。

（八）低取代羟丙纤维素

1. 来源与制法

在我国，低取代羟丙纤维素（low substituted hydroxypropylcellulose，L－HPC）应用很广泛，且有较久远历史，是含羟丙基取代基较低的 HPC，L－HPC 的取代基含量为 5%～16%，约相当取代摩尔数 0.1～0.2。中国药典（2005 年版）二部收载的品名就直接称其为羟丙基纤维素，实质上，它相当于低取代羟丙基纤维素。国外药典（JP、USP/NF）有独立的 L－HPC 的品目。国际市场有不同粒度的产品，其水溶液黏度不同。由于中国药典与国外药典对二者的定义有异，为了便于沟通起见，将国际市场供应的低取代羟丙纤维素级别、型号列于表 4－17。

表 4－17　几种级别的低取代羟丙纤维素的一般性质（据日本曹达）

级别	羟丙基含量（%）	休止角（°）	平均粒径（μm）	松密度（g/cm^3）	轻敲密度（g/cm^3）
LH－11	11	49	50	0.32	0.56
LH－21	11	45	40	0.36	0.62
LH－31	11	49	25	0.28	0.59
LH－22	8	48	40	0.36	0.62
LH－32	8	53	25	0.28	0.59
LH－20	13	48	40	0.36	0.62
LH－30	13	51	25	0.28	0.59

制法：将碱化纤维素和环氧丙烷在高温条件下反应，反应结束后，中和，重结晶，洗涤，粉碎即得。

2. 性质

低取代羟丙纤维素的外观为白色至黄白色的粉末或颗粒。无味，无臭或微有异臭且无味。L－HPC 松密度约为 $0.46g/cm^3$，轻敲密度约为 $0.57\sim0.65g/cm^3$。平均粒子大小不同、等级不一，其一些粉体学性质也不同，大粒子崩解性好，小粒子有较强结合性。

L－HPC 在水和有机溶剂中不溶，但在水中可溶胀，这是它的突出特点。在氢氧化钠溶液（1→10）中溶解，形成黏性溶液。由于它的粉末有很大的表面积和孔隙度，故加速了吸湿速度，增加了溶胀性，用于片剂时，使片剂易于崩解。同时，它的粗糙结构与药粉和颗粒之间有较大的镶嵌作用，使黏结强度增加，从而提高片剂的硬度和光泽度，L－HPC 的溶胀性随取代基的增加而提高，取代百分率为 1% 时，溶胀度为500%，取代百分比为 15% 时，溶胀度为 720%，而淀粉的溶胀度只有 180%，微晶纤维素的溶胀度为 135%。

3. 应用

L－HPC 是一种较新型的片剂辅料，主要作为片剂崩解剂，或湿法制粒的黏合剂。也可应用于由直接压片制备的快速崩解片剂中。可作为缓释片剂骨架材料；在作为崩解剂的同时，还可以提高片剂的硬度，其崩解后的颗粒也较细，因此有利于药物的溶出，L－HPC 的崩解性与胃液或肠液中的酸碱度无较大的关系。

LH－11 为中等取代度，粒径最大，主要用于防止片剂顶裂和直接压片的崩解剂。LH－21 主要用于湿法制粒片剂的黏合剂和崩解剂。LH－31 颗粒较小，主要用于挤出制粒，由于其粒径较小因而较易通过筛网。取代度较低的 LH－22 和 LH－32 可在不需较大黏合力时使用。需较大黏合力时，可使用较高取代度的 LH－20 和 LH－30。

一般低取代羟丙纤维素在处方中的使用浓度为 5% ~25%。

4. 安全性

一般认为低取代羟丙纤维素是无毒、无刺激性的辅料。在欧洲及日本、美国等，都准许作为药用辅料。

动物毒性试验表明，大鼠口服 6g/(kg·d)超过 6 个月没有不良作用。家兔和大鼠口服 5g/(kg·d)未见有致畸作用。

大鼠口服 LD_{50}15g/kg。

(九) 羟丙甲纤维素

1. 来源与制法

羟丙甲纤维素（hypromellose，hydroxypropyl methyl cellulose，HPMC）是纤维素的部分甲基和部分聚羟丙基醚，它的主链化学结构式见图 4－11，其中 m 为平均取代摩尔数。其早已收载入各国药典，《中国药典》（2005 年版）二部收载其一种级别，其取代度大致相当于 HPMC 2208。我国市场供应厂商较多[1]。

它的甲基取代度为 1.0 ~2.0，羟丙基平均取代摩尔数为 0.1 ~0.34。美国 NF 和日本 JP 收载 4 种级别型号，它们的取代基含量见表 4－18，其相对分子质量在 10 000 ~150 000 间。

表 4－18　USP 收载的 4 种型号的 HPMC 的取代基含量

HPMC 型号	$—OCH_3$，%	$—OC_3H_6OH$，%
1828	16.5 ~20.0	23.0 ~32.0
2208	19.0 ~24.0	4.0 ~12.0
2906	27.0 ~30.0	4.0 ~7.5
2910	28.0 ~30.0	7.0 ~12.0

在 HPMC 的末尾标上 4 位数即表示各种型号的标号，分别表示不同取代基的百分含量范围的中值，前两位数表示甲氧基含量，后两位数表示羟丙基含量。

---

(1)我国山东、福建、安徽和河南等省有生产。HPMC 的国外商品有 Methocel（Dow 公司）和 Metolose［信越（日）化学公司］等。

HPMC 的制法与甲基纤维素、乙基纤维素相似，系以棉绒为原料，置 40～60℃的 40%～50%的氢氧化钠溶液中浸渍，使其充分膨化，压榨去过剩的氢氧化钠并除去水分，制得碱纤维素，置高压反应釜中，与氯甲烷、环氧丙烷同时醚化而得粗品，然后经 60～90℃热水反复洗净除去反应副产物氯化钠及甲醇等，过滤干燥，粉碎成细粉。利用 HPMC 在水中可溶而在温水中不溶的性质可将副产物较完全地分离而制得很纯的产品。其反应式见式（4－10）：

$$[C_6H_7O_2(OH)_3]_n \cdot nxNaOH + nxCH_3Cl + nyC_3H_6O \longrightarrow [C_6H_7O_2(OH)_{3-x-y}OHC_3(OC_3H_6OH_y)]_n \quad (4-10)$$

市售品有不同黏度，不同取代度的各种级别产品。级别加附数字表示黏度，即表示它的 2%的水溶液在 20℃的表观黏度，单位是 mPa·s。头二位数字代表甲氧基大约百分比，后二位数字代表的是羟丙基的大约百分比。JP 2001 收载 3 个有关羟丙甲纤维素的品目，其分别为羟丙甲纤维素 2208、2906 和 2910。同一型号的浓度不同黏度不同，见图 4－26：

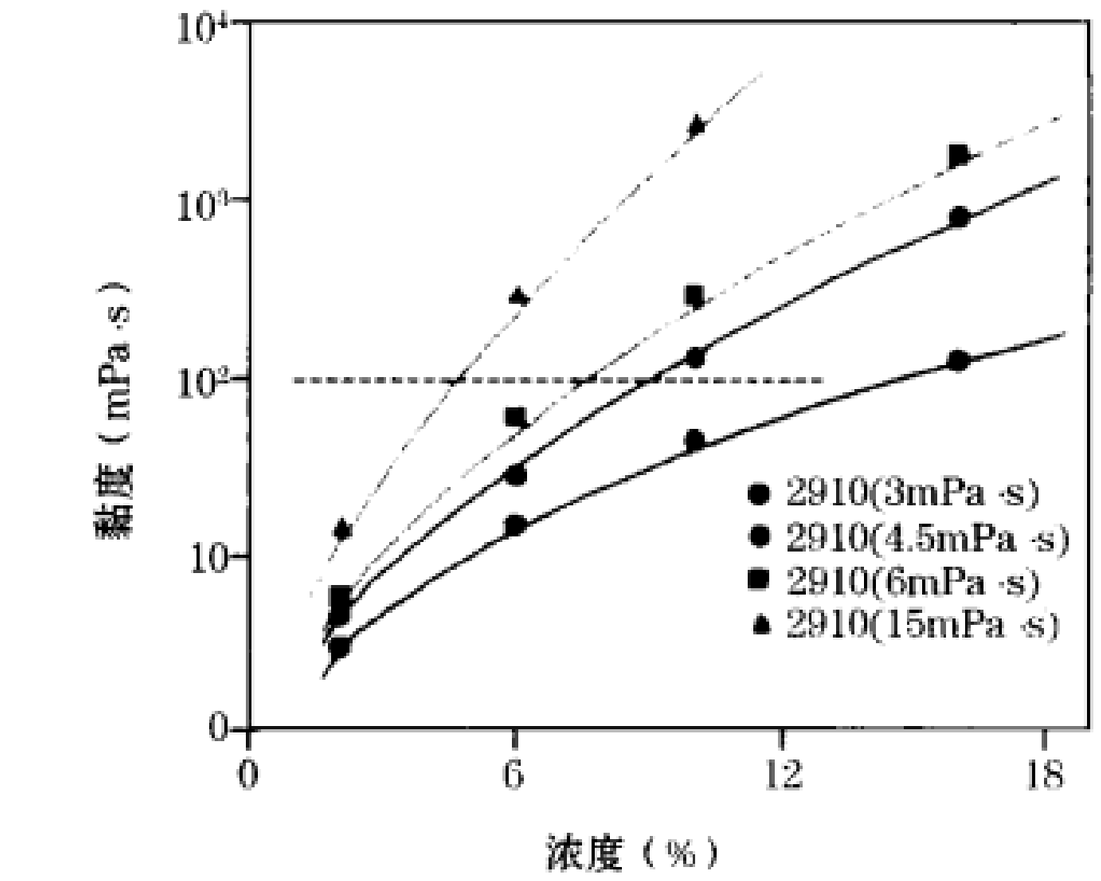


图 4－26　同级别不同黏度型号的羟丙甲纤维素的浓度与黏度的关系（20℃）

2. 性质

本品为无臭、无味、白色或类白色纤维状或颗粒状粉末，松密度为 0.341g/cm³；轻敲密度为 0.557g/cm³；熔点：在 190～200℃变成棕色；在 225～230℃烧焦。玻璃化转变温度为 170～180℃。在冷水中溶解，形成黏性胶体溶液。在三氯甲烷、乙醇（95%）和乙醚中几乎不溶，但在乙醇和二氯甲烷混合液、甲醇和二氯甲烷混合液以及水和乙醇的混合液中溶解。某些级别的羟丙甲纤维素在丙酮溶液、二氯甲烷和 2－丙醇的混合液以及其他有机溶剂中可以溶解。

黏度：市售的羟丙甲纤维素有各种黏度级别可供选择。虽然羟丙甲纤维素在低于 50%的含水的乙醇或 2－丙二醇混合液中也溶解，但通常制成水溶液。二氯甲烷和乙醇的混合溶液也可用来配制羟丙甲纤维素溶液。用有机溶剂

配制的羟丙甲纤维素溶液一般较黏；随着浓度的增加，溶液黏度也随之增加。

HPMC 溶于冷水成为黏性溶液，其 1% 水溶液 pH 为 5.8 ~ 8.0，相对分子质量不同，黏度不同，相对分子质量大，则黏度大。在热水中的溶解性略有不同，HPMC2208 不溶于 85℃以上的热水，HPMC2906 不溶于 65℃以上的热水，HPMC2910 不溶于 60℃以上的热水。

HPMC 的胶凝点视型号不同而异，它的水溶液加热时，最初黏度下降，然后随加热时间增加，黏度上升，形成白色混浊液而凝胶化，甲氧基取代度越小，凝胶化温度越高，如 HPMC2208 为 80℃，HPMC2906 为 65℃，HPMC2910 为 60℃，其在加热和冷却过程中，溶胶与凝胶可产生可逆变化。

HPMC 有一定的吸湿性，在 25℃及相对湿度 80% 时，平衡吸湿量约为 13%，HPMC 在干燥环境非常稳定，溶液在 pH 3.0 ~ 11.0 时也很稳定。HPMC 的黏度限度：100mPa·s 以下的产品为 80% ~120%，100mPa·s 以上的产品为 75% ~140%。

3. 应用

本品的应用与所用的产品的级别和型号有密切关系，国际市场、进口或国内批准的商品级别和型号标示法不一，而国外发表的文献一般直接引用特定生产厂家的原型号，见表 4 -19，实际工作中可根据剂型的需要确定本品的型号和用量，然后采用合理的制剂方法。

表 4 -19　国际市场或进口的商品级别和型号标示法和应用特征

商品名（级别和型号）	甲氧基取代度（%）	羟丙基取代度（%）	标示黏度（mPa·s）	应　用	热胶凝温度（℃）
Methocel E（相当 hypromellose 2910）	28 ~ 30	7 ~ 12		黏弹性材料；水化速度中等	60
E4M PREM			3000 ~ 5600	乳膏剂，凝胶，软膏，眼用制剂	
E10M PREM CR			7500 ~ 14000	缓控释	
E3P PREM LV			2.4 ~ 3.6		
E5P PREM			4 ~ 6	滴眼剂、湿法制粒	
E15 PREM LV			12 ~ 18	薄膜包衣，湿法制粒	
E50 PREM LV			40 ~ 60		
Methocel F（相当 hypromellose 2906）	28	5.0		黏弹性材料；水化速度慢	65
Methocel J（相当 hypromellose 1828）	18	27		柔软性材料	
Methocel K（相当 hypromellose 2208）	19 ~ 24	7 ~ 12		柔软性材料；水化速度最快	80

续表

商品名（级别和型号）	甲氧基取代度（%）	羟丙基取代度（%）	标示黏度（mPa·s）	应　用	热胶凝温度（℃）
K3PREMLV			2.4～3.6	助悬剂	
K100LV CR PREM			80～120	缓控释材料	
K4M			3000～5600	助悬剂，霜剂，凝胶，软膏	
K4M CR PREM			3000～5600	缓控释材料，助悬剂	
K15M CR PREM			11250～21000	缓控释材料	
K100M CR PREM			80000～120000	缓控释材料，助悬剂	
Pharmacoat 603；606；615（相当 hypromellose 2910）	29	9	3；6；15	湿法制粒；薄膜包衣	60
904（相当 hypromellose 2208）	23	6	4	干糖浆；糖衣黏合剂	85
Metolose 60SH（相当 hypromellose 2910）	27～30	9	50；4000；10000	缓释制剂；滴眼剂；固体分散物；增黏	65
Metolose 65SH（相当 hypromellose 2906）		7	50；400；1500；4000	湿法制粒；增黏	
Metolose 90SH（相当 hypromellose 2208）	19～24	4～12	100；400；4000；15000；100000	外用凝胶材料；贴剂；增黏	85
Metolose 90SH（SR）（相当 hypromellose 2208）			100；4000；100000	缓控释材料	

* Methocel 数据由卡乐康公司提供，Pharmacoat 和 Metolose 数据由大连业建贸易有限公司（日本信越化学工业株式会社）提供。

* * K 代表化学取代基的信息（K，E，F 或 A）；100 代表 2% 水溶液 20℃时的表观黏度值，单位 mPa·s；M 代表黏度数值应乘以的倍数（C=100，M=1000）；CR 代表颗粒经微粉化处理，若无 CR，说明原料未经微粉化处理；CR 级别一般用于缓控释制剂中；Premium 代表药用级别，GMP 条件下生产；有些命名中含有 LV 代表低黏度；有些命名中含有 LH 代表低羟丙基含量产品。

* * *60SH，65SH，90SH 中 60、65、90 为胶凝温度；SH 为羟丙甲取代基；sr 表示缓释材料。

本品低黏度级（一般用 E5 型号）水溶液，用作薄膜包衣材料，视黏度等级不同，浓度在 2%～10% 不等。高黏度级用有机溶剂溶液，用作片剂黏合剂时，用量 2%～5%。高黏度级别的产品可用于阻滞水溶性药物的释放的骨架，用量在 10%～80% 不等。不同级别、不同型号的羟丙甲纤维素，即使黏度相同制成片剂时，药物的溶出速度也不同（图 4－27）。

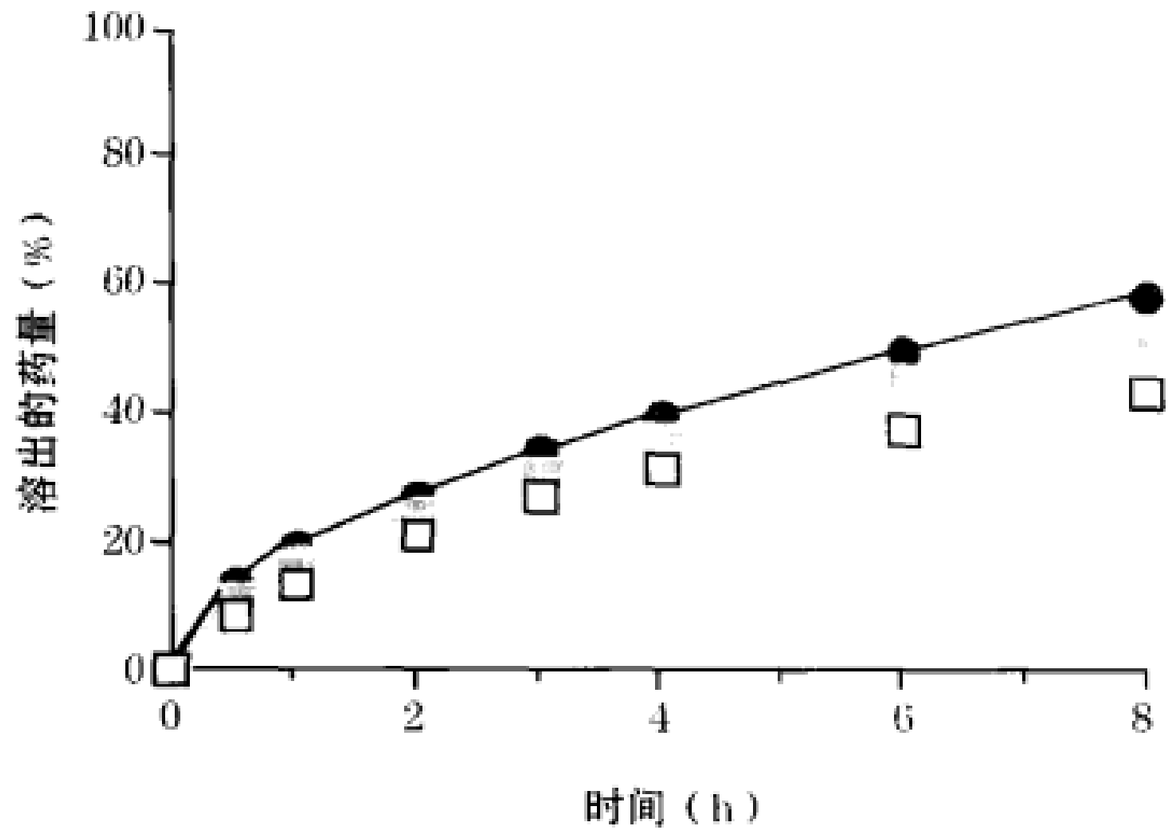


图 4－27　不同级别的黏度为 4000mPa·s 的羟丙甲纤维素对乙酰氨基酚片溶出度的影响

●—羟丙甲纤维素 2906；□—羟丙甲纤维素 2908；■—羟丙甲纤维素 2910

（乙酰氨基酚片：药 68%；HPMC32%）

与甲基纤维素相比，羟丙甲纤维素形成的溶液更加澄明，只有极少量的不分散性纤维状物存在，因此多应用于眼科制剂，可作为滴眼剂和人工泪液的增稠剂，也可作为隐形眼镜的湿润剂。所用的浓度为 0.45% ~1.0%；本品也可用于局部用制剂，如凝膏或软膏剂的保护胶体、乳剂和混悬剂的稳定剂等，也可作塑性绷带的胶黏剂。

制备 HPMC 水溶液时，如果某一型号的产品易于凝结，最好将 HPMC 先加入总体积 1/5 ~1/3 的热水（80 ~90℃）中，充分分散和水合，然后在冷却的条件下，不断搅拌，加冷水至全量。如果用与水可以混合的溶剂，例如乙醇、丙二醇或乙醇和二氯甲烷的混合液，应先按比例以 1 份的羟丙甲纤维素分散到 5 ~8 份的溶剂中，然后用冷水补足到需要量。

羟丙甲纤维素的水溶液有抗酶作用，在长期储藏过程中保持较好的黏度稳定性。但是，其水溶液易受微生物的侵袭，因此贮藏时应加入防腐抑菌剂。当羟丙甲纤维素在眼科滴眼剂中作为增黏剂时，通常加入苯扎氯铵作为防腐剂。水溶液可热压灭菌。结块在其冷却后振摇重新分散。

4. 安全性

本品已列入 GRAS。在 FDA《非活性组分指南》中收载用于眼科制剂，口服胶囊剂，混悬剂，糖浆剂和片剂；局部和阴道用制剂。

HPMC 为无毒、安全的药用辅料，口服不吸收，但过量口服可致泻，无刺激性，不增加食物的热量。

小鼠 LD_{50}（腹膜内注射）5g/kg，大鼠 LD_{50}（腹膜内注射）：5.2g/kg。

三、纤维素醚的酯类

（一）羟丙甲纤维素酞酸酯

1. 来源与制法

羟丙甲纤维素酞酸酯（hypromellose phthalate，HPMCP）是 HPMC 的酞酸半酯，其结构式见图 4－11。不同规格的 HPMCP 含有甲氧基、羟丙氧基和羧苯甲酰基百分含量见表 4－20。

表 4－20　NF 两种级别的 HPMCP 的取代基百分含量

取代基	级别	
	HPMCP 220824	HPMCP 200731
$—OCH_3$	20～24	13～22
$—OCH_2CH（CH_3）OH$	6～10	5～9
$—OCOC_6H_4COOH$	21～27	27～35

它的级别命名是在 HPMCP 后附上 6 位数的标号，分别表示不同取代基百分含量范围的中值，前两位数表示甲氧基，中间两位数表示羟丙基，后两位数表示酞酰基。HPMCP 的相对分子质量在 2 万～20 万。美国 NF、EP、BP 和 JP 收载本品。

HPMCP 是 HPMC 与酞酸在冰醋酸中，以无水醋酸钠为催化剂酯化而得。

2. 性质

市售品有各种不同级别的羟丙甲纤维素酞酸酯，取代度不同，物理性质不同。(1)

HPMCP 为白色或米黄色的片状物或颗粒，无臭，微有酸味或异味，有潮解性，熔点 150℃，玻璃化转变温度在 133～137℃。休止角在 37～39°；松密度 0.239～0.275g/cm^3。

膜透过性：HPMCP220824 为 246g/（m^2 · d）；HPMCP 200731 为 213g/（m^2 · d）。

HPMCP 的软化点为 200～210℃；HPMCP 220824 的抗拉强度为 7.71kg/m^2，伸长率为 6.1%；HPMCP 200731 的抗拉强度为 7.9kg/m^2，伸长率为 5.6%。

在丙酮：甲醇或乙醇（1∶1）、甲醇：二氯甲烷（1∶1）的混合溶剂和碱性水溶液中溶解。在 pH 为 5.0～5.8 以上的缓冲液中能溶解。在水和无水乙醇中几乎不溶。

（1）日本信越化学公司相应的 HPMCP 型号与表 4－18 美国药典的型号相对应的是：HP－50 相当于 HPMCP 220824（相对分子质量为 84 000），HP－55 相当于 HPMCP 200731（相对分子质量 78 000），HP－55S 也相当于 HPMCP 200731，但相对分子质量为 132 000，该产品 HP 后的标号，为该产品最适溶解 pH 的 10 倍，在 HP－55S 中末位的英文字母 S 指的是相对分子质量较高，形成的衣膜不易开裂。

HPMCP 不溶于水和酸性溶液，不溶于己烷，但易溶于丙酮：甲醇、丙酮：乙醇或甲醇：氯甲烷混合液（1：1，*W/W*）。

HPMCP 化学与物理性质稳定，与醋酸纤维素酞酸酯相比，在 50℃放置长时间，游离酞酸的含量很低，经 30 天，最大含量为 3.15%，而醋酸纤维素酞酸酯达12.68%，在弱碱性溶液中（$NaHCO_3$ 1.5% 溶液），经 70h，HPMCP 只检出酞酸 1.13%，而醋酸纤维素酞酸酯在同条件下，达到 3.45%。

在室温条件下，HPMCP 吸收水分 2% ~5%，在 25℃和相对湿度为 80% 时，平衡吸水量为 11%。

3. 应用

HPMCP 是性能优良的新型肠溶薄膜包衣材料。因 HPMCP 无味，不溶于唾液，故可用作薄膜包衣以掩盖片剂或颗粒的异味或异臭。羟丙甲纤维素酞酸酯在胃液中不溶但可溶胀，可以在肠上段快速溶解。一般羟丙甲纤维素酞酸酯使用浓度在 5% ~10%，将其溶解在二氯甲烷：水（1：1）或乙醇：水（80：20）的混合溶剂中应用。羟丙甲纤维素酞酸酯一般应用于片剂或颗粒包衣时，可用已确定的包衣工艺，不需加入增塑剂或其他膜材。但加入少量的增塑剂或水可避免出现膜龟裂现象。许多常用的增塑剂，例如，二乙酸甘油酯、三乙酸甘油酯、二乙基或二丁基酞酸酯、蓖麻油、醋酸甘油酯和聚乙二醇，都可以与羟丙甲纤维素酞酸酯配伍。一般用羟丙甲纤维素酞酸酯包衣的片剂比用醋酸纤维素酞酸酯包衣的片剂崩解速度快。

羟丙甲纤维素酞酸酯应用于片剂包衣时，可将微粉化的羟丙甲纤维素酞酸酯分散入先加有三乙酸甘油酯、枸橼酸三乙酯或酒石酸二乙酯等增塑剂和润湿剂的溶液中。

羟丙甲纤维素酞酸酯可以单独使用，或和其他可溶的或不溶的黏合剂合并用来制备缓释制剂，其缓释速度具有 pH 依赖性。

4. 安全性

羟丙甲纤维素酞酸酯应用广泛，特别是作为口服制剂的肠溶包衣材料。HPMCP 已先后于 1981 年及 1985 年收载入日本和美国药典，我国正在研制中。在不同种属动物的慢性和急性试验中显示无相关的致畸作用和毒性。通常认为是无毒、无刺激性的材料。大鼠口服 LD_{50} >15g/kg。

（二）醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯

1. 来源与制法

醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯（hypromellos acetate succinate，HPMCAS）是 HPMC 的醋酸和琥珀酸混合酯，是近些年开发的肠溶包衣材料，日本已于 1989 年载入局外规（日本药局方外医药品成分规格），美国 FDA 已于 2001 年批准使用。2005 年 NF、2004 年 JPE 已收载，它的结构式见图 4 -11。

HPMCAS，商品名 Aqoat，用凝胶色谱测定的相对分子质量约为 1.8 万（以聚氧乙烯为对照品测得），在 105℃干燥 1 小时测定的取代基的含量如下：甲氧基12.0% ~28.0%，羟丙氧基 4.0% ~23.0%，乙酰基 2.0% ~16.0%，

琥珀酰基4.0% ~28.0%。国际市场的主要级别型号见表4-21。

表4-21　醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯国际市场商品（Aqoat）型号

级别、型号	标示黏度（mm^2/s）	乙酰基（%）	琥珀酰基（%）	平均粒度	溶解度 pH	应用
AS-LF		8	15		≥5.5	
AS-MF		9	11	5μm	≥6.0	产品为微粉，供水性包衣
AS-HF	3	12	6		≥6.5	
AS-LG		8	15		≥5.5	
AS-MG		9	11	1mm	≥6.0	产品为粒状，供有机溶剂包衣
AS-HG		12	6		≥6.5	

HPMCAS是以HPMC为原料，与醋酐、琥珀酸酐酯化而得，产物经洗净、干燥并粉碎成粉状。

2. 性质

HPMCAS为白色至黄白色的、无味、微具醋酸异臭的粉末或颗粒，松密度为0.2~0.5g/cm^3，轻敲密度为0.3~0.65g/cm^3。平均粒径在10μm以下。玻璃化转变温度为120~135℃；膜的拉伸强度为51~55MPa；水蒸气渗透性为165g/m^2·d；伸长率为165%~210%（20℃，75%RH）。

HPMCAS溶于氢氧化钠、碳酸钠溶液，易溶于丙酮、甲醇或乙醇：水（1:1~8:2）、二氯甲烷：乙醇混合液（1:1），不溶于水、乙醇和乙醚。标示黏度为2.4~3.6mm^2/s，黏度限度为标示黏度的80%~120%（系在醇水溶液中测定黏度）。HPMCAS在pH为5.5~7.1缓冲液中，溶解时间大都在10min以内，最长不超过30min。但表4-15中含乙酰基高的（>11%）并含琥珀酰基低的（<9.6%）HPMCAS在pH为5.5~7.1的缓冲液中，溶解性不良。

HPMCAS有吸湿性，它的平衡吸湿量在25℃和相对湿度82%时，大约在10%以下。HPMCAS的抗拉强度为450~520kg/cm^2，伸长率为5%~10%。

热重分析表明，在200℃以前HPMCAS对热稳定，在200℃以后，开始快速失重，比之HPMCP（152℃）和CAP（124℃）有更大的热稳定性。

HPMCAS的稳定性较CAP和HPMCP优良，45℃放置3个月，取代基含量无变化，40℃及相对湿度75%放置3个月，有较多醚基分解，乙酰基和琥珀酰基含量略有下降（下降0.1%~1.6%），故应防潮贮藏。

3. 应用

HPMCAS为20世纪70年代开发，近年才被工业发达国家有关部门批准应用为片剂肠溶包衣材料、缓释性包衣材料和薄膜包衣材料，其粒径在5μm以下者也可作成水分散体用于包衣。HPMCAS的特殊优点是在小肠上部（十二指肠）溶解性好，对于增加药物的小肠吸收比现行的一些肠溶材料理想，是我国急待开发的辅料品种。

4. 安全性

通过动物实验证明HPMCAS口服安全无毒，大鼠和家兔的LD_{50}都在2.5g/kg以上。用^{14}C标记的琥珀酸合成的HPMCAS的大鼠口服实验表明，口

服 120h 后，大部分由粪便排出，0.2% ~3.6% 由尿中回收。本品已由 NF 和 JPE 收载供药用。

第五节 其他天然药用高分子材料

一、琼脂

1. 来源与制法

琼脂（agar）系自石花菜或红藻类植物得到的黏液汁冷冻脱水干燥制得的产品，民间又称洋菜、冻粉、琼胶。传统制法如下：

（1）将红藻切细，水洗除去附着的盐分及夹杂物，日晒漂白。

（2）加入少量硫酸，煮沸 3 ~4h 得黏稠液，蒸发浓缩过滤，装入固定的容器凝固或冻成块状。

（3）切成横切面 $4cm^2$ 的长方柱形，日落后置室外冷冻，冻结后置日光下使水分蒸发，如此反复操作得干品。

现代工业生产法不再采用凝胶冰冻法去水，而是将上述凝固的冻块，用水压机挤压出水分，再置烘箱中干燥，而后粉碎成粉末。

琼脂是以至少两种多糖存在的混合物，约含 60% ~80% 的中性琼脂糖（agarose）及 20% ~40% 的琼脂胶（agaropectin），琼脂糖具有胶凝性，以 D - 吡喃半乳糖（galactopyranosy）和 L - 吡喃半乳糖以 1→3 和 1→4 交互连接的琼脂二糖的重复单元组成（图 4 -28），其中，每个 D - 半乳糖的 3，6 位脱水成环；琼脂胶是琼脂糖的硫酸、丙酮酸等酯化的产物，不具胶凝性质。琼脂胶硫酸根中的氢原子可被钙、镁、钾或钠取代。未见其相对分子质量的报道。美国、日本及中国药典皆已收载，但市场上有不同商品等级。日本是最大的琼脂生产国。中国台湾和福建省也是重要产地。

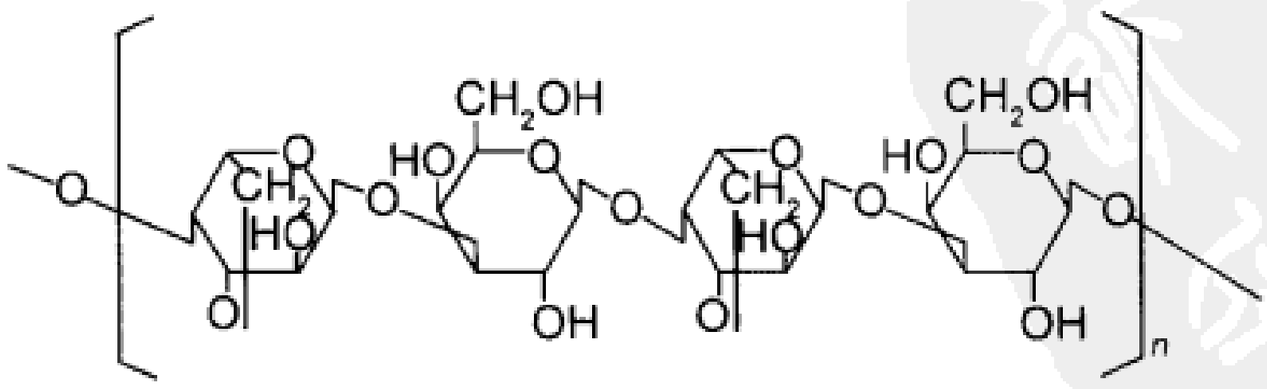


图 4 -28 琼脂糖结构

2. 性质

琼脂为半透明、淡黄色、无味，无特臭，有黏滑性的四方柱体、细长条状或鳞片状细片或粉末状物质。吸潮以后呈韧性，干燥后有脆性。市售品四

方柱体琼脂（block agar）长约 26cm，横切面约 $4cm^2$；条形琼脂（strip agar）长约 35cm，横切面约 $3mm^2$；鳞片状品为约 $3mm^2$ 的细片，外观有皱褶及光泽，质轻，国外商品多呈粉末状。

虽然某些琼脂在水中膨胀，但琼脂在冷水中不溶解。琼脂易溶于沸水中，在冷水中吸水膨胀 20 倍，它的 5% ~10% 的溶液有高黏度，在热水中缓缓溶解，再放冷（32 ~42℃）成为坚实的优良的凝胶（浓度 0.1% 以下则不能成凝胶）。琼脂胶凝的温度比其融化温度低很多。1% 的琼脂溶液于 32 ~42℃凝固，其凝胶具有弹性且稳定，但在 80℃以下不会融化，这是琼脂与其他海藻胶不同的特点。琼脂水溶液在 pH4 ~10 稳定，显中性反应，其凝胶呈乳白色，几乎没有微生物可将其代谢或产生使琼脂溶解的酶。

3. 应用

可作为结合剂、软膏基质、栓剂基质、乳化剂、稳定剂、助悬剂，也可作为巴布剂、胶囊剂、糖浆剂、果冻剂（1%，冷凉时，即可形成）及乳剂。琼脂作食用已有久远历史。若掺和海藻酸钠和淀粉可降低其强度；但是如果掺和槐豆胶、糊精、蔗糖可使其强度增加。近 10 余年来，利用其作缓释制剂辅料，将其在加热时与抗癌药制成混悬液，用滴制法制成小丸或琼脂的缓释片，其药物释放遵从 Higuchi 模式；近年来报道，因其凝胶骨架可包藏空气，可用做漂浮片的赋形剂；另外，它还可作为不崩解性的栓剂基质。制备琼脂溶液时，虽然其有很强的吸水性，但是不能直接用热水溶解，而应先用冷水浸泡至少 12h，待其充分溶胀后，再用热水溶解。否则琼脂很难溶解完全。本品稳定，可经受热压灭菌；无营养价值，也难被一般微生物利用，但可作为个别微生物的营养剂。

4. 安全性

本品安全、无毒、无刺激性，可作用于口服及局部制剂的辅料。FDA 列为安全品 GRAS。小鼠口服 LD_{50}为 6.1g/kg，大鼠口服 LD_{50}为 11.0g/kg。

二、海藻酸及其盐和酯

1. 来源与制法

海藻酸主要来源是巨型海藻，盛产于各大洋沿岸，我国有丰富的海带资源。海藻酸（alginic acid）为褐藻的细胞膜组成成分，一般以钙盐或镁盐存在。海藻酸盐类于 1881 年首先被发现，但其结构式至 1965 年由于核磁共振技术的发展才被确定。海藻酸由聚 β-1,4-D-甘露糖醛酸（β-1,4-D-mannosyluronic acid，M）与聚 α-1,4-L-古洛糖醛酸（α-1,4-L-gulosyluronic acid，G）结合的线型高聚物，相对分子质量约为 2 万 ~24 万，其结构式见图 4-29。

海藻酸的这两种单体（M，G）交替结合成为 3 种不同的链段：—M—M—M—、—G—G—G—和—M—G—M—G—。不同品种海藻中 M 与 G 之比不同，对产品的性质，尤其有钙离子存在时对凝胶作用有很大影响。G 链段

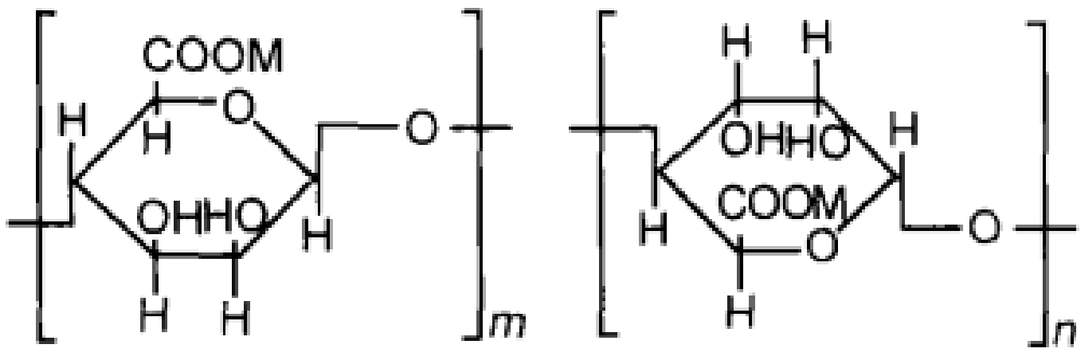


图 4－29　海藻酸及海藻酸盐的结构

M 为 Na^+、Ca^{2+}、Mg^{2+}

与钙离子结合非常强，并可形成完全聚合的网状结构；M 链段也与钙离子结合，但没有这样强。相对分子质量高，含钙量低或含高 G 组成链段的海藻酸胶，具有良好的胶凝性能，形成的凝胶较硬；相对分子质量低，含钙量高或含高 M 组成链段的海藻胶，可作为增稠剂。

海藻酸钠的制法如下：

（1）将原料海藻以水洗净，除去附着的盐分和夹杂物，切成细丝。

（2）以低浓度的酸性溶液浸泡，除去盐类及可溶性蛋白质等水溶性成分。

（3）加热至 40～50℃，加入碳酸氢钠，使海藻膨化成黏稠状，此时反应 pH 约为 12，海藻酸钙转化为海藻酸钠，反应生成的碳酸钙析出沉淀。为使反应液达到高 pH，也可使用一部分氢氧化钠。

（4）分离出的海藻酸钠加水稀释、过滤、漂白后，加少量硫酸使凝胶沉淀，将凝胶置离心机分离，除去可溶性成分后，将其混悬于甲醇中，加入计算量的氢氧化钠或碳酸钠中和，可得海藻酸钠，用压榨法除去甲醇，干燥，粉碎即得。

海藻酸丙二醇酯（propylene glycol alginate）是海藻酸的部分羧基被 1,2－丙二醇酯化，另有部分羧基被碱中和的产物。其制法系将环氧丙烷和碱催化剂加入海藻酸溶液中加压在 70℃左右反应制得。2004 年版 JPE 已收载。

2. 性质

海藻酸为白色至淡黄色粉末，极微异臭及异味。海藻酸不溶于水、乙醇、乙醚、稀乙醇液（30%），不溶于有机溶剂及酸类（pH 在 3 以下）。海藻酸的性质与其制备所选用的原材料及加工工艺有密切关系。一般而言，海藻酸钠能缓缓溶于水形成黏稠液体，具有高黏性，其低浓度（0.5%）在低切变速度（1～100s^{-1}）下，近似牛顿流体，其水溶液黏度与 pH 有关，pH 在 4 以下则凝胶化，pH10 以上则不稳定。其具成膜的能力，膜呈透明且坚韧。海藻酸钠与蛋白质、明胶、淀粉相容性好，与二价以上金属离子形成盐而凝固。

海藻酸钠与下列一些化合物有相容性，其中包括增稠剂（黄原胶、瓜尔豆胶、西黄蓍胶）、合成高分子药用材料（如卡波沫）、糖、油脂、蜡类、一些表面活性剂（如吐温）和一些有机溶剂（如甘油，丙二醇，乙二醇等）。

海藻酸钠与吖啶衍生物、结晶紫、醋（硝）酸苯汞、钙盐、重金属及浓度高于 5% 的乙醇不相容。高浓度的电解质及高于 4% 的氯化钠可使其沉析。

海藻酸钠具有吸湿性，一般含水量为10%～30%（相对湿度为20%～40%时），其平衡含水量与相对湿度有关，如置于低相对湿度和低于25℃以下，其稳定性相当好。海藻酸钠的黏度因规格不同而异，其10%溶液在20℃时，黏度为20～400mPa·s，可因温度、浓度、pH和金属离子的存在而不同。其1%水溶液在不同温度下保存2年仍具有原黏度的60%～80%。

海藻酸钠溶于蒸馏水形成均匀溶液，其黏性和流动性受温度、切变速度、相对分子质量、浓度和蒸馏水混用的溶剂的性质所影响。pH、螯合剂、一价盐、多价阳离子和季铵化合物等化学因素也影响其流动性质。

海藻酸钠的胶凝作用与其分子中古洛糖醛酸的含量和聚合度有关，古洛糖醛酸（G）含量越高则凝固硬度越大。甘露糖醛酸（M）柔性较大，海藻酸钠凝胶的溶胀性与其中M单体在内部的溶胀有关。

海藻酸钠与大多数多价阳离子反应会形成交联，如与钙离子交联形成的网状结构，控制水分子的流动性，用此方法可得热不可逆性的刚性结构，其失水收缩不显著。将钙离子加入海藻酸钠溶液中的方法大大地影响最终形成凝胶的性质，如果钙离子加得太快，结果形成不均匀凝胶，结构失去连续性；使用慢速控制溶解的钙盐可以得到较均匀的凝胶，下面是在改变凝胶坚韧性和凝胶形成时间方面的一些基本规则：

（1）钙离子量增加，加入量太多时，则形成坚硬的凝胶。

（2）钙离子用量减少，形成凝胶较柔软，甚至会形成粒凝胶或使海藻酸钙沉淀。

（3）如果钙离子加入的量接近二者反应完全时的浓度，则形成的凝胶有脱水收缩（syneresis）的倾向。

海藻酸钠贮藏时易染菌，进而影响其溶液的黏度，溶液可用环氧乙烷灭菌。高压灭菌法也可使黏度下降。不宜应用γ射线照射，因其能显著影响溶液的黏度。本品外用时可加0.1%的氯甲酚、0.1%的氯二甲苯酚或对羟基苯甲酸酯类作防腐剂。

海藻酸丙二醇酯的性状与海藻酸钠相近，为白色至淡黄色颗粒或细粉，无臭、无味，在乙醇中极微溶解，不溶于乙醚，本品加水或温水形成黏性的胶体溶液（在60℃以下稳定）。不同之处在于：在酸性水溶液中它既不会像海藻酸钠那样凝胶化，也不会像CMC那样黏度下降。海藻酸丙二醇酯在室温条件下，pH 3～4时具有较好的稳定性，pH <3.0时产生胶凝作用，可与钙离子形成软性胶体。Cr^{3+}、Fe^{3+}、Cu^{2+}、Ba^{2+}等离子可引起胶凝。本品兼具乳化性，其乳化力较果胶和阿拉伯胶为强。

3. 应用

海藻酸广泛用于药物制剂（如片剂及创伤敷料、牙模等外用材料）、化妆

品及食品中。(1)

海藻酸用于口服及局部外用的浓度为：在片剂中可用作黏合剂（1% ~ 3%），崩解剂（2.5% ~10%）、增稠剂及助悬剂（1 ~5g/100ml），O/W 乳剂的稳定剂（1 ~3g/100ml），糊剂及软膏基质（5% ~10%）。最近还用作药物的水性微囊的膜材，以代替用有机溶剂的包囊技术和用作缓释制剂的载体。有人研究用海藻酸和明胶水性胶体共凝聚物制备吲哚美辛缓释微粒。另外，作为同脂质体结合的大分子的控释系统，已经报道一种容纳有脂质体的微球，这种微球再用海藻酸和聚 - L - 赖氨酸包裹。

最新报道海藻酸盐是一种天然的肠溶材料，可以替代明胶用于肠溶软胶囊的胶囊壳。

海藻酸钠由于其溶解度、凝胶和聚电解质特性，可作为缓释制剂的载体、包埋剂或生物黏附剂，利用其水溶胀性，作为片剂崩解剂，利用其成膜性，制备微囊，利用其与二价离子的结合性，作为软膏基质或混悬剂的增黏剂，其中作为缓释制剂的骨架和包埋剂和微囊材料等尤为重要。近年来超纯的（通过 0.22μm 微孔滤膜）交联海藻酸钠作为包埋材料的植入剂已有商品出售并见有各方面文献报道。

海藻酸丙二醇酯可作为口服制剂及一般外用制剂的辅料。

国际市场上目前已有同类产品海藻酸钙、海藻酸钾、海藻酸铵，它们的溶解度和黏性各有特点，在制药和食品工业上已应用多年。美国的食用添加剂法典（“Food Chemicals Codex” 1996）和英国的药典备注（“British Pharmaceutical Codex” 1973）已有收载。药剂学的文献上已有报道，用其做漂浮制剂、控释制剂、生物黏附制剂、水凝胶、微囊、小丸、微球、创伤辅料、止血剂。海藻酸钙、海藻酸钙 - 钠在制剂里用于片剂崩解剂，10% 以上可以形成片剂花斑，海藻酸钙与壳聚糖联合应用可以作为肽类药物的控释剂。海藻酸钙还可以作为包衣材料，以加强制剂的控释性能，还有用作卡介苗微囊的骨架材料、用于动物骨骼及软组织的植埋剂，最长可以延长 30 天的降解时间。海藻酸钙可以经受热压灭菌（115℃）或干热灭菌（150℃，1h）。海藻酸钾现在只限于用作实验性的水凝胶系统。

4. 安全性

海藻酸钠、海藻酸铵、海藻酸钾和海藻酸钙无毒，无刺激性，已列入 GRAS，有的载入 FDA 的《非活性组分指南》。过量应用可能有害。粉末吸入或遇眼黏膜有刺激性。海藻酸钠的急性毒性 LD_{50} 如下：猫腹腔注射 LD_{50} 为 0.25g/kg；兔静脉注射 LD_{50} 为 0.1g/kg；大鼠静注 LD_{50} 为 1g/kg；大鼠口服 $LD_{50} > 5g/kg$。

WHO 确定海藻酸钙可允许的日摄入量最高可达 25mg/kg。

---

(1)国际市场上，海藻酸及其盐的型号繁多，如 FMC 生物聚合物公司有 Protanal 的不同型号的商品供不同用途应用。

三、阿拉伯胶

1. 来源与制法

阿拉伯胶（acacia）系 Acacia senegek（L.）Willd（豆科）茎及枝渗出的干燥胶状物，产于阿拉伯国家干旱高地，以苏丹及塞内加尔产品质量最佳。阿拉伯胶为糖及半纤维素的复杂的聚集体，其主要成分为阿拉伯酸的钙盐、镁盐、钾盐的混合物（约含 80%），缓慢水解阿拉伯酸可得 L－树胶糖、L－鼠李糖、D－半乳糖和 D－糖醛酸等。

阿拉伯胶的制造方法是：将树皮割开，露出渗出物，让其在树皮上干燥，收集后分级，拣去树皮、砂粒和其他颗粒状异物，然后研磨，过筛，混和，分成不同规格。阿拉伯胶的相对分子质量在 2.4×10^5 ~ 5.8×10^5。

2. 性质

阿拉伯胶呈圆球颗粒状、片状或粉状，相对密度 1.35 ~ 1.49，外表白色或黄白色，半透明，易碎，折断面有玻璃般光泽；有潮解性，在 25℃相对湿度为 25% ~ 65% 时平衡含湿量为 8% ~ 13%，相对湿度高于 70% 时则吸收大量水分。阿拉伯胶与其他天然胶比较，其水中溶解度最大，在 25℃时，浓度可达 37%。由于阿拉伯胶大分子化学结构上有较多的支链而形成粗短的螺旋结构，因此它的水溶液具有较强的黏稠性和黏着性。阿拉伯胶加酸可生成阿拉伯酸，后者水溶液的 pH 为 2.2 ~ 2.7，比阿拉伯胶有更高的黏度，但作为乳化剂远不及阿拉伯胶稳定。阿拉伯胶溶液的黏度视材料来源、pH 和盐量而不同。30%（*W*/*V*）的溶液 20℃时，黏度为 100mPa·s，pH 及氯化钠的浓度对阿拉伯胶溶液的黏度有显著的影响，见图 4－30。pH 及氯化钠离子影响阿拉伯胶分子链上的羧酸的游离程度，从而影响它的黏度，如在 pH 2.5 以下（羧酸处于非解离态）和 pH10 以上（钠离子的增加，对羧酸起到屏蔽作用，分子呈折叠形）黏度显著下降。在 pH2.5 ~ 10 时，由于解离型增加，带电基团的排斥作用和折叠形分子的展开，黏度增加。

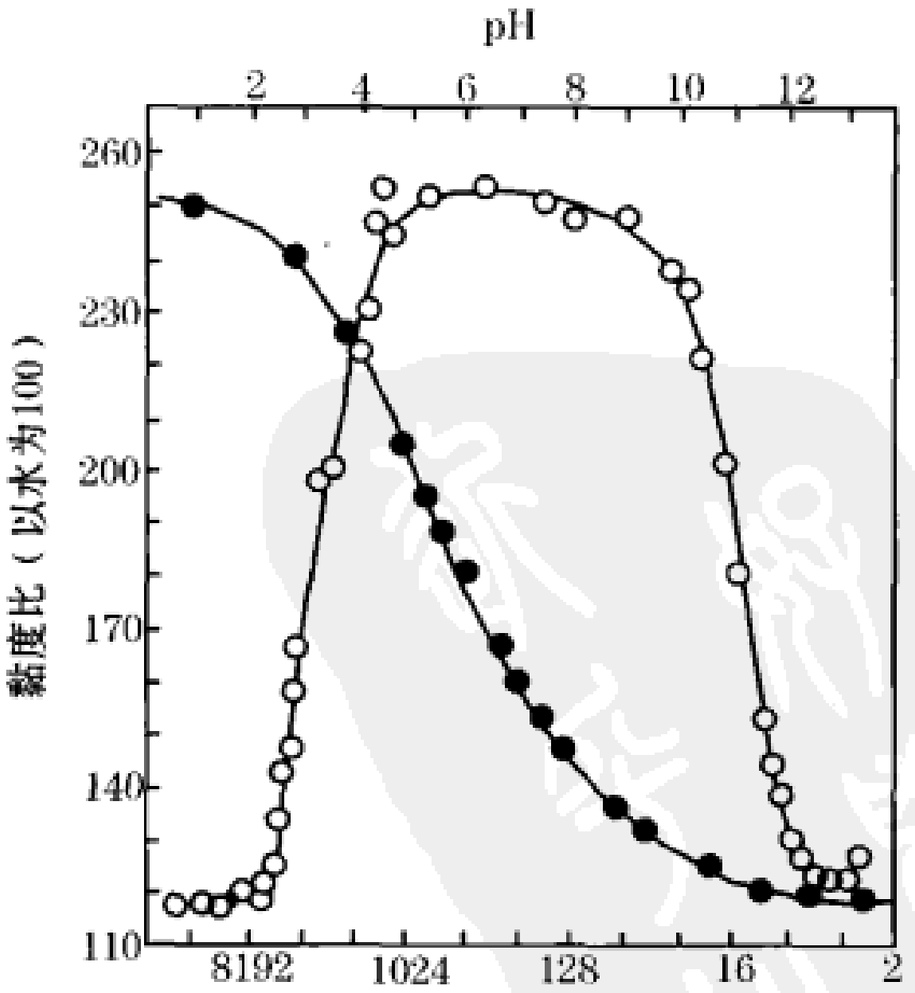


图 4－30　pH（○）及盐浓度（●）对阿拉伯胶水溶液黏度的影响

阿拉伯胶是一种表面活性剂，其 4% 的水溶液在 30℃时的表面张力为 6.3×10^{-2}N/m。加入电解质，增强表面分子的活性，使界面分子更为密集，并能增加阿拉伯胶分子的疏水性。阿拉伯胶是有效的乳化剂，其乳化作用主要

在于它形成界面膜的内聚力很大并具有弹性之故。

阿拉伯胶不溶于乙醇，能溶解于甘油或丙二醇（1：20）。水溶解度为1：2.7；5%水溶液的pH为4.5～5.0，在pH 2～10时稳定性良好，溶液易霉变，其溶液可用微波辐射灭菌。

3. 应用

阿拉伯胶作为药剂辅料历史悠久，主要在口服和局部药物制剂中作为助悬剂（5%～10%）、乳化剂（10%～20%）、黏合剂（1%～5%）、增稠剂和保护胶体。

4. 安全性

已被列入GRAS，被收载于FDA的《非活性组分指南》中，容许用于口服制剂、口腔或舌下片剂；口服安全无毒，家兔口服LD_{50}为8g/kg，大鼠口服LD_{50} > 16g/kg。不宜作注射剂用。

四、角叉菜胶

1. 来源与性质

角叉菜胶（卡拉胶，carrageenan）已收载入NF及JPE，是药用水溶性胶，存在于某些种类红藻中，如Gigartinaceae，Solieriaceae，Phyllophoraceae，Hypneaceae或Phodophyceae等科的红藻中。

所有的角叉菜胶都具有交互的1,3－苷键连接β－D－半乳糖吡喃基（galactopyranosyl）和1,4－苷键连接的α－D－半乳糖吡喃基为单元的线型聚糖。在化学结构上，它们是硫酸化的D－半乳糖和3,6－脱水－D－半乳糖的线型多聚糖。角叉菜胶是阴离子型聚电解质。

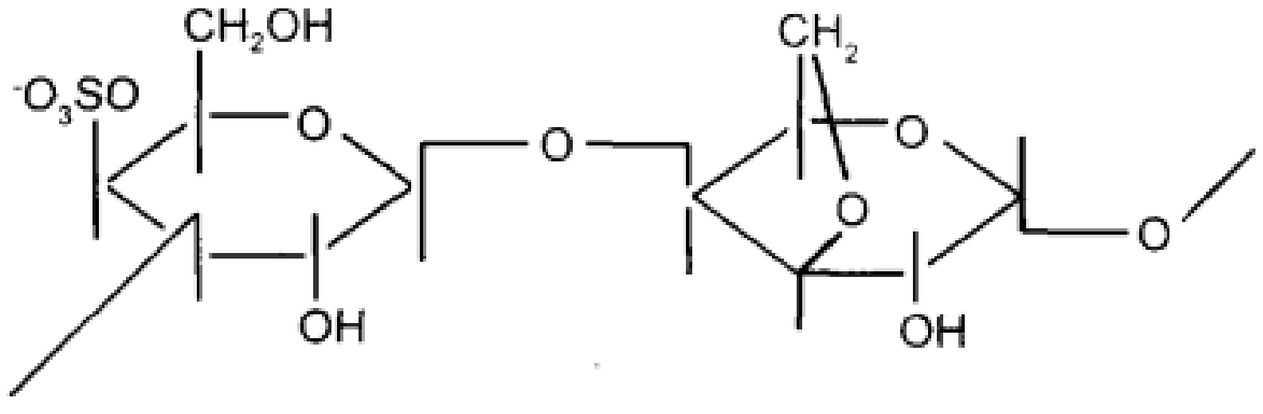
由图4－31可见，1,3及1,4－连结单元是以2或6－硫酸酯形式、2,6－二硫酸酯、3,6－脱水物形式以及3,6－脱水－2－硫酸酯形式存在。其在共聚物上的大量取代的可能性形成一系列的角叉菜胶结构，为了方便，以希腊字母为前缀来命名，如：κ，ι，λ，μ，θ，υ和ζ－角叉菜胶。市售商品均是混合物，主要有κ，ι和λ－角叉菜胶三种类型。结构的区别如下：

在κ－角叉菜胶中，1,3及1,4－连接单元分别是D－半乳糖4－硫酸酯和3,6－脱水－D－半乳糖。其中含有25%硫酸酯和大约34%的脱水半乳糖。κ－型能形成强凝胶，在某种阳离子存在下，尤其是钾离子存在下，与水形成凝胶，而它的起始物μ－型不能形成凝胶。

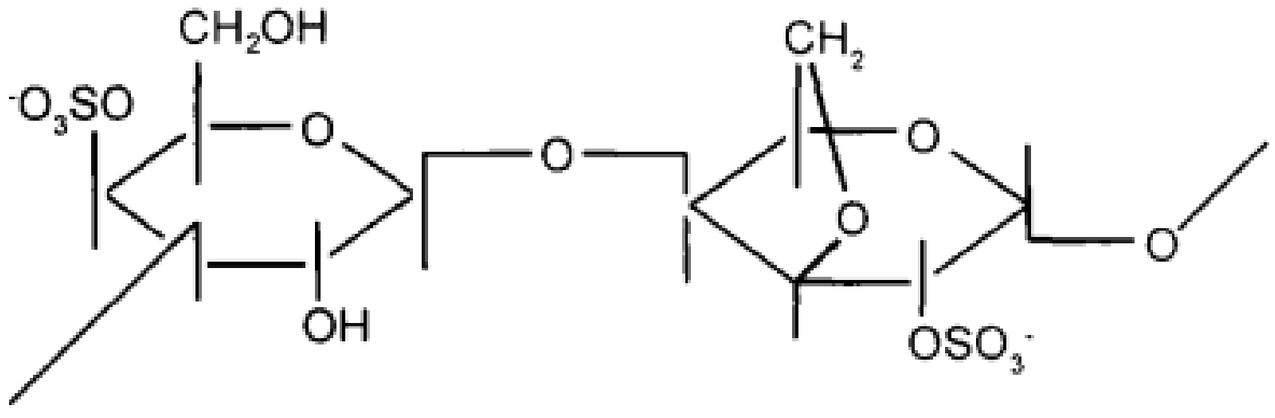
ι－角叉菜胶的结构为1,3及1,4－连接苷键，分别有D－半乳糖2－硫酸酯、D－半乳糖6－硫酸酯和3,6－脱水－D－半乳糖。其中含有32%硫酸酯和大约30%的脱水半乳糖。ι－角叉菜胶能形成凝胶。

λ－角叉菜胶，是非胶凝型角叉菜胶，含大约35%的硫酸酯，大部是在1,3连结单元中的C2位上硫酸化。λ和κ角叉菜胶系从*Chondrus crispus*和一些*Gigartina*红藻中提取出，但是它们并不一起存在于同一植物中。κ型只存在于*Chondrus crispus*的配子体中，而λ只存在于孢子体中。因为不同形式在

κ-角叉菜胶



ι-角叉菜胶



λ-角叉菜胶

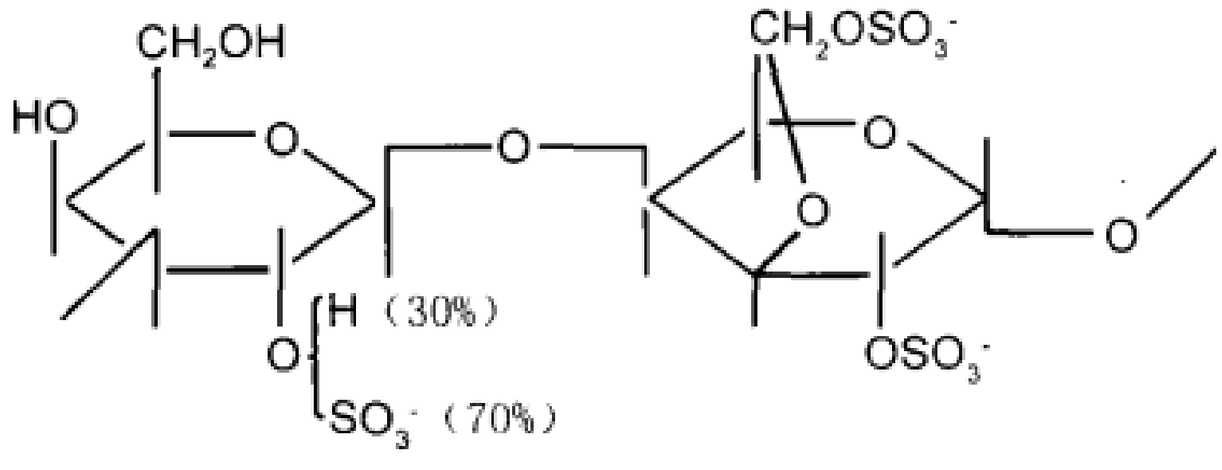


图 4－31　κ、ι、λ－角叉菜胶结构式

一起生长和收割，所以提取出来的是两种角叉菜胶的混合物。它们二者的比例不一，但平均大约含 70% κ 型和 30% λ 型。

角叉菜胶的数均相对分子质量范围是 200 000。当相对分子质量低于 100 000时，其功能大部分消失。

角叉菜胶的生产过程如下：提取，纯化和分离。原料是红藻，生长在南、北美洲、欧洲、中国、朝鲜以及太平洋的海滩上。

虽然制备原理简单，但是角叉菜胶的生产中包含许多精制工艺专利及控制方法专利，它们的技术受到保护，但是，基本的步骤都是相同的。原料海藻，无论是机械烘干或者太阳晒干，首先要冲洗，除去它所带的沙子、盐份以及其他碎石。冲洗干净后，将海藻与水和碱液混合。这可以加速提取，并防止角叉菜胶的水解。

许多情况下，热提取步骤需要 1 ~ 24h 完成，热提取后产品须经过精制，通常的精制方法有以下两种：

（1）“冻－融”技术　即溶液中加各种盐使成凝胶，然后将该凝胶冷冻，再解冻，以除去水分，粉碎至适宜粒径，得到最终产物，主要为角叉菜胶及其盐。

（2）醇蒸发法　将角叉菜胶的浓缩液加入乙醇中，角叉菜胶从溶液中沉淀析出，蒸去混合溶剂后，沉淀干燥，粉碎至适宜粒径。

药用产品须经过活性炭处理，重过滤后分离炭粉和被吸附的杂质。

2. 性质

角叉菜胶是奶油色到淡棕色粉末。在低倍放大镜下，可见个别颗粒是短纤维状（醇沉淀制品），或薄片状（滚筒干燥制品）。

角叉菜胶常为粉末，99.5%的粉末可通过NO.40美国标准筛。对于某种特殊用途，也有细筛制品，制出通过NO.270美国标准筛。

颗粒平均密度约1.79/cm^3。对于滚筒干燥法制品，令人满意的堆密度约为0.6g/cm^3，而对于醇沉淀法制品则为1g/cm^3。

（1）反应活性　在角叉菜胶大分子中糖单位的带电性和由于存在半酯的硫酸化基团的结构特点使得角叉菜胶化学性质高度活泼并使它具有一些物理性质，例如能够形成凝胶。角叉菜胶的化学反应活性基本上是由于它有丰富的硫酸酯基，角叉菜胶是以稳定的钠盐、钾盐和钙盐或大多数情况下以它们的混合物形式存在。阴离子与多聚物链中糖单位的构型连结决定了角叉菜胶的物理性质。例如，κ和ι-角叉菜胶在K^+或Ca^{2+}存在下形成了凝胶。

角叉菜胶有与蛋白质的反应活性。大多数情况下，涉及到角叉菜胶的硫酸基团离子与离子间的相互作用和蛋白质的带电基团。反应决定于蛋白质/角叉菜胶的净电荷比率、蛋白质的等电点、系统的pH及角叉菜胶与蛋白质的重量比。

当净电荷比率为1时，反应程度最大。在蛋白质的等电点以下，能够产生直接的多阴离子-多阳离子（角叉菜胶-蛋白质）的相互作用。

（2）物理化学性质　角叉菜胶溶于热水（>75℃）。κ和ι型的钠盐溶于冷水，而其他的阳离子盐如K^+和Ca^{2+}则不能完全溶解，但是有非常高的膨胀性。这决定于一些因素：如存在的阳离子类型和浓度，颗粒密度和角叉菜胶的孔隙度等。λ-角叉菜胶无论连结何种电荷，它都能溶于水中。ι型尤其对Ca^{2+}敏感，二者可形成高触变性分散液，因此，ι型可作为一种很好的助悬剂。κ和λ型角叉菜胶可溶于浓度高达65%的热蔗糖溶液中。在此条件下，ι-角叉菜胶极难溶解。另一方面，ι和λ溶液可以抗高浓度的强电解质（20%~25% NaCl），而κ型会析出。角叉菜胶的阴离子基团与聚合物链中糖单位的构型连结决定了角叉菜胶的性质。例如，κ和ι-角叉菜胶在K^+或Ca^{2+}存在下能形成凝胶。

与水混溶的溶剂（如乙醇、丙二醇、甘油、二甲基亚砜）可与角叉菜胶溶液混合，角叉菜胶对这类溶剂的溶解性取决于角叉菜胶的相对分子质量、类型、溶液中存在的阳离子，以及溶剂与角叉菜胶混合的方式。

角叉菜胶在有机溶剂中不溶解，可形成高黏度溶液。这是由于它们的无分枝的、线型大分子结构以及它们是天然的聚电解质的性质。在聚合物链上的带负电荷的硫酸酯基之间的相互斥力使分子变得坚硬且高度伸展，而它们的亲水性使分子被水分子所包围。这些因素不利于其分子的流动。

角叉菜胶黏度决定于浓度、温度、其他溶质的存在以及角叉菜胶的类型

和它的相对分子质量。黏度随浓度近指数级地增加。这种性质是典型的带电基团线性聚合物的性质，而且是随着聚合物链间相互作用的浓度而增长的结果。一般的盐由于降低了硫酸酯基间的静电斥力从而可以降低角叉菜胶溶液的黏度。表4－22为角叉菜胶溶解性和凝胶化特性：

表4－22　角叉菜胶溶解性和凝胶化特性

溶解性	κ	ι	λ
20℃水	仅钠盐溶	仅钠盐溶	溶
80℃水	溶	溶	溶
有机溶剂	不溶	不溶	不溶
凝胶化			
必需离子	K^+	Ca^{2+}	不胶凝
质地	脆并脱水收缩	弹性无脱水收缩性	不胶凝
剪切力作用后再胶凝	否	能	—
酸稳定性			
中性及碱性	稳定	稳定	稳定
酸性（pH3.5）	水解，凝胶态下稳定	水解，凝胶态下稳定	水解

3. 应用

角叉菜胶可以应用于各种非注射给药剂型。包括混悬剂、乳剂、局部用凝胶、滴眼剂、栓剂、片剂和胶囊剂等。在混悬剂中通常只采用ι型和λ型，其主要起到增黏剂和稳定剂作用。国际市场上有FMC生物聚合物公司的不同的型号，用于不同剂型。

ι型角叉菜胶可形成触变胶，振摇后容易倒出。在使用时需加入钙离子以形成凝胶网络。λ型角叉菜胶具有最强的咽部给药的黏附性。

κ、ι、λ型角叉菜胶联合应用在局部用凝胶中可形成一种容易涂布且顺应性良好的凝胶。

角叉菜胶作为非注射给药制剂辅料的应用日益广泛。在片剂骨架材料中，显示出良好的片剂黏合剂性能，与其他树脂和淀粉能相容，从而改变药物释放特性。当在骨架片中加入钾盐或钙盐后能够形成凝胶的微环境，从而进一步控制药物释放。

角叉菜胶与胶体微晶纤维素复合粉是一种新推出的薄膜包衣产品（商品名 LustreClear™ LC103），与一般常用纤维素衍生物的包衣液相比具有：表面光滑，易于吞咽，降低标识的架桥现象，可对蜡质基质进行包衣。

4. 安全性

角叉菜胶已列入GRAS，但已知角叉菜胶肌内注射可引发实验性动物炎症，经常用于抗炎药物的药效研究，没有什么证据证明角叉菜胶对人口服产生溃疡或危害。角叉菜胶不会被吸收。对小鼠、荷兰鼠、猴、狒狒、猪、砂土鼠以及仓鼠进行的实验，没有显示出任何有害的影响。

五、壳聚糖和甲壳质

1. 来源与制法

甲壳质（chitin）又称壳多糖、几丁质，是仅次于纤维素的天然来源聚合物。每年自然界生物合成量约为100亿吨，甲壳质也是自然界除蛋白质外数量最大的含氮天然有机高分子。甲壳质来源于昆虫、甲壳类（虾、蟹）等动物的外骨骼，甲壳主要由甲壳质和碳酸钙所组成，在虾壳等软壳中含甲壳质15%～30%和碳酸钙34%～40%，蟹壳等硬壳中含甲壳质15%～20%和碳酸钙75%，一些霉菌的细胞壁也含有甲壳质。甲壳质是*N*－乙酰氨基葡萄糖以β－1，4苷键结合而成的一种氨基多糖，其基本结构是壳二糖（chitobiose）单元，它的结构与纤维素类似，在纤维素的2位羟基上代入乙酰氨基（CH_3CONH—）构成β－1,4结合*N*－乙酰氨基葡萄糖聚合物。甲壳质的相对分子质量在1.0×10^6～2.0×10^6，经提取的相对分子质量下降。

从本质上讲，壳聚糖应是甲壳质充分水解后形成的水溶性胺盐。要获得水溶性产物，脱乙酰基要大于60%～85%，市售商品相对分子质量在1万～100万，其程度及黏度也不同。甲壳质的结构式见图4－32。

壳聚糖（chitosan）又称脱乙酰甲壳质，英国药典和欧洲药典收载其盐酸盐，法定名为chitosan hydrochloride，它是甲壳质在碱性条件下，脱乙酰基后的水解产物，相对分子质量在3.0×10^5～6.0×10^5。根据脱乙酰化程度的不同或含游离氨基的多寡而具有不同的性质。

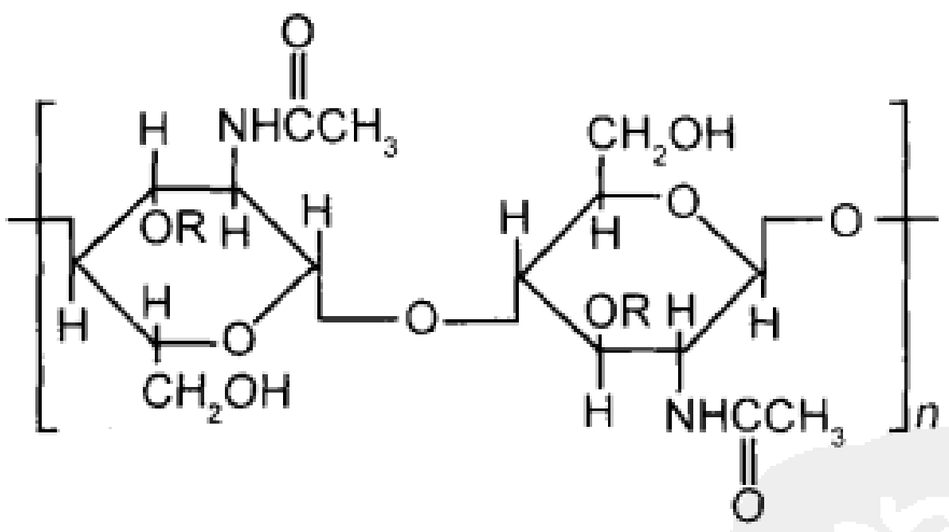


图4－32　甲壳质的结构式

（1）甲壳质的制法　将甲壳质清洗干净，烘干，粉碎，以过量2mol/L HCl溶液反应4～5h，过滤，再以2mol/L的HCl溶液在0℃左右处理12～24h，使所含碳酸钙转化为氯化钙除去，过滤，水洗涤至中性，用过量的5%～10%氢氧化钠溶液处理3～4h，温度90～95℃，反复数次，除去残余的碳酸钙和一些磷酸盐、蛋白质和色素，随后中和，并在室温下以3%～5%的盐酸溶液处理除去钙，使其沉淀，最后以适量无水乙醇洗涤，减压干燥，可得白色固体，作为稳定的中间体，便于后期脱乙酰基制备壳聚糖。制备药用壳聚糖用的生物应满足SFDA规定的适于人类食用的要求，制造方法必须考虑到灭活或除去由病毒或其他感染物所致的污染。

（2）壳聚糖的制法　取上述甲壳质与热的浓碱溶液作用，甲壳质分子上的乙酰基会慢慢脱掉生成壳聚糖。浓碱浓度为40%～50%氢氧化钠溶液，反应温度在110℃左右，反应时间1h。过滤，以水洗涤至中性，经减压干燥后可得白色固体。在脱乙酰化过程中，由于溶剂化作用，部分糖苷键会发生水解而导致相对分子质量降低，为了避免大分子被破坏，可加硼氢化钠（1%）溶液或通氮等。

2. 性质

甲壳质是一种白色、无臭、无定形粉末或半透明的片状物，它不溶于水、稀酸、碱溶液和乙醇、乙醚等有机溶剂，溶于无水甲酸、浓无机酸。这是由于甲壳质分子中有乙酰胺基存在，分子间形成很强的氢键，甲壳质在水及有机溶剂中的这种难溶性质，限制了它的充分利用。甲壳质能溶于氯代醋酸和某些有机溶剂组成的二元溶剂，其溶解或溶胀的情况见表4－23。

表4－23　甲壳质在二元溶剂中的溶解情况

有机溶剂	一氯醋酸	二氯醋酸	三氯醋酸	醋酸
CH_2Cl_2	×	△	○	×
$CHCl_3$	×	×	○	
CCl_4	×	×	△	
$ClCH_2CH_2Cl$	×	○		
$ClCH_2CH_2OH$			×	
$ClCH_2CHCl_2$			△	

甲壳质与很多天然多糖类化合物相似，在碱性水溶液中，能与环氧乙烷生成羟乙基甲壳质；与氯乙酸反应能生成羧甲基甲壳质等衍生物，甲壳质能被溶菌酶、甲壳质酶水解。

壳聚糖的密度为1.35～1.40g/cm^3，玻璃化转变温度为203℃，其1%（*W*/*V*）水溶液的pH为4.0～6.0。壳聚糖具有以下几方面的物理化学性质：

（1）反应性　由于壳聚糖是一种阳离子聚氨基糖，存在碱性氨基，可进行多功能基（氨基、羟基）化学反应和立体结构修饰。在pH＜6.5时电荷密度高（因此可吸附于阴离子表面并可与金属离子螯合）。它是一种带有活泼羟基与胺基的线型聚电解质（可进行化学反应和成盐）。壳聚糖的性质与它的聚电解质和聚合糖的性质有关。大量氨基的存在允许壳聚糖与阴离子系统发生化学反应，因此这两种物质合用会引起理化性质的改变。壳聚糖分子中的N大多以脂肪族伯胺的形式存在，可进行特征胺基反应，例如，*N*－酰基化和希夫反应。几乎所有的壳聚糖的功能特性都依赖于它的链的长度、电荷密度与电荷分布。大量的研究表明，不仅壳聚糖在应用时的pH值，而且盐的类型、相对分子质量、脱乙酰基的程度都能影响这个聚合物在药剂中的应用。壳聚糖游离氨基的邻位为羟基，有螯合二价金属离子的作用，并呈现各种颜色，与铜离子螯合作用最强，其次为锌、钴、铁和锰等，螯合作用是可逆的。壳聚糖吸湿性很强，仅次于甘油，比聚乙二醇、山梨醇高。壳聚糖粉末置密闭

器中，在常温、干燥条件下，至少3年内稳定，但吸湿或水溶液会产生分解，并随温度的升高而加快，如它的50%溶液放置6个月后，平均相对分子质量下降30%。粉末暴露于光线下，易分解，最敏感的波长是200～240nm的紫外线，波长增长，分解减少。

（2）溶解性　壳聚糖在水中少量溶解，在乙醇（95%）、其他有机溶剂及在中性或pH高于6.5的碱性溶液中几乎不溶。壳聚糖在绝大多数的有机酸的稀溶液或浓溶液中容易溶解，在无机酸中有一定程度的溶解（除了磷酸与硫酸）。溶解时，聚合物中氨基质子化，使多糖荷正电（RNH_3^+），并使它的盐（盐酸盐，谷氨酸盐等）溶于水中，壳聚糖溶解度受脱乙酰基的程度影响。溶液中加入的盐对溶解度有很大影响，由于壳聚糖能溶于酸性水溶液中，所以又称可溶性甲壳质。

（3）黏性和胶凝性　壳聚糖有多种黏度型号的商品。由于它相对分子质量高，为线形结构，没有支链，在酸性环境下是一种极佳的黏度增加剂。作为一种假塑性流体，其黏度随切应速度的增加而下降。壳聚糖水溶液的黏度随其浓度的增加、温度的下降和脱乙酰基程度的增加而增加。它的水溶液黏度也与相对分子质量、溶液pH及离子种类有关。它的1%水溶液黏度在100～1000mPa·s不等。pH低时，脱乙酰甲壳质从链状向球形变化，黏度变小。

壳聚糖与盐酸、醋酸等结合可溶于水而形成凝胶，形成凝胶后可以包囊药物，减轻药物对胃肠道的刺激，或可控制药物的释放速度。离子强度越高，由于盐析效应，溶解度下降，导致壳聚糖从溶液中析出。当壳聚糖处于溶液中时，由于它们相邻的氨基葡萄糖单元间的斥力，从而形成伸展构象；加入电解质会减少这种效应，并使分子具有一种更为随意的螺旋状构象。

3. 应用

壳聚糖是20世纪70年代开始进行应用研究的药用辅料，目前已被公认为很有发展前途的天然高分子化合物，各工业先进国家正在加快实用化的进程，壳聚糖（脱乙酰甲壳质）已载入BP、EP；甲壳质目前仍未收载入药典，主要是因为它的来源和原料的质量不稳定。

在药剂学中，壳聚糖的应用已报道的有：①作为片剂的稀释剂，改善药物的生物利用度及压片的流动性、崩解性和可压性；②由于壳聚糖多变的配位数和晶体形态表现出特有的生物生理适应性、完全的可生物降解性，是一些高新技术领域中不可替代的生物相容性材料，作为植入剂的载体，在体内具有可降解性；③缓控释制剂的赋形剂和控释膜材料，它所形成的薄膜对药物有良好的透过性，药物的透过速度与膜的荷电状态有关，酸性药物比碱性药物透过性大；作为微囊和微球的囊材；④由于其黏膜具黏附性，可用于改善肽类药物的传递，应用于结肠药物传递系统和基因传递、抗癌药物的传递。⑤可作外科手术缝合线的材料。它在医药学、化妆品工业及工农业方面显示优异性能和多种用途。

4. 安全性

甲壳质和壳聚糖口服安全无毒。壳聚糖的小鼠口服 $LD_{50} > 10g/kg$，小鼠皮下 $LD_{50} > 10g/kg$，腹腔 LD_{50}为 5.2g/kg。无皮肤刺激性和眼黏膜刺激性，与人体有很好的相容性并具有促进伤口愈合及免疫活性。

六、瓜尔胶

1. 来源与制法

瓜尔胶又称愈创树胶（guar gum），是原产印度、巴基斯坦和孟加拉的一年生豆科植物 Cyamopsis tetragonolobus 种子中的胚乳。瓜尔种子形如大豆，是原产地的一种饲料作物，由于其耐旱力非常之强，能在大多数植物不生长的半干旱地区种植。40 多年来，美国西南部得克萨斯州等地作为经济作物已将瓜尔豆大量栽培，它适于机械化农场耕作，在世界各地也大量种植，目前年产量达 5 万吨。我国云南等地也已引种成功。本品已收载入 NF、BP 和 JPE。

瓜尔胶是半乳甘露聚糖(galactomannan)，主链是 β－1,4 苷键结合吡喃甘露糖，每间隔一个甘露糖有一个以 α－1,6 苷键相结合的 α－D－吡喃半乳糖（图 4－33）。半乳糖与甘露糖之比为 1∶4～1∶2，相对分子质量为$2.2 \times 10^5 \sim 3.0 \times 10^5$。

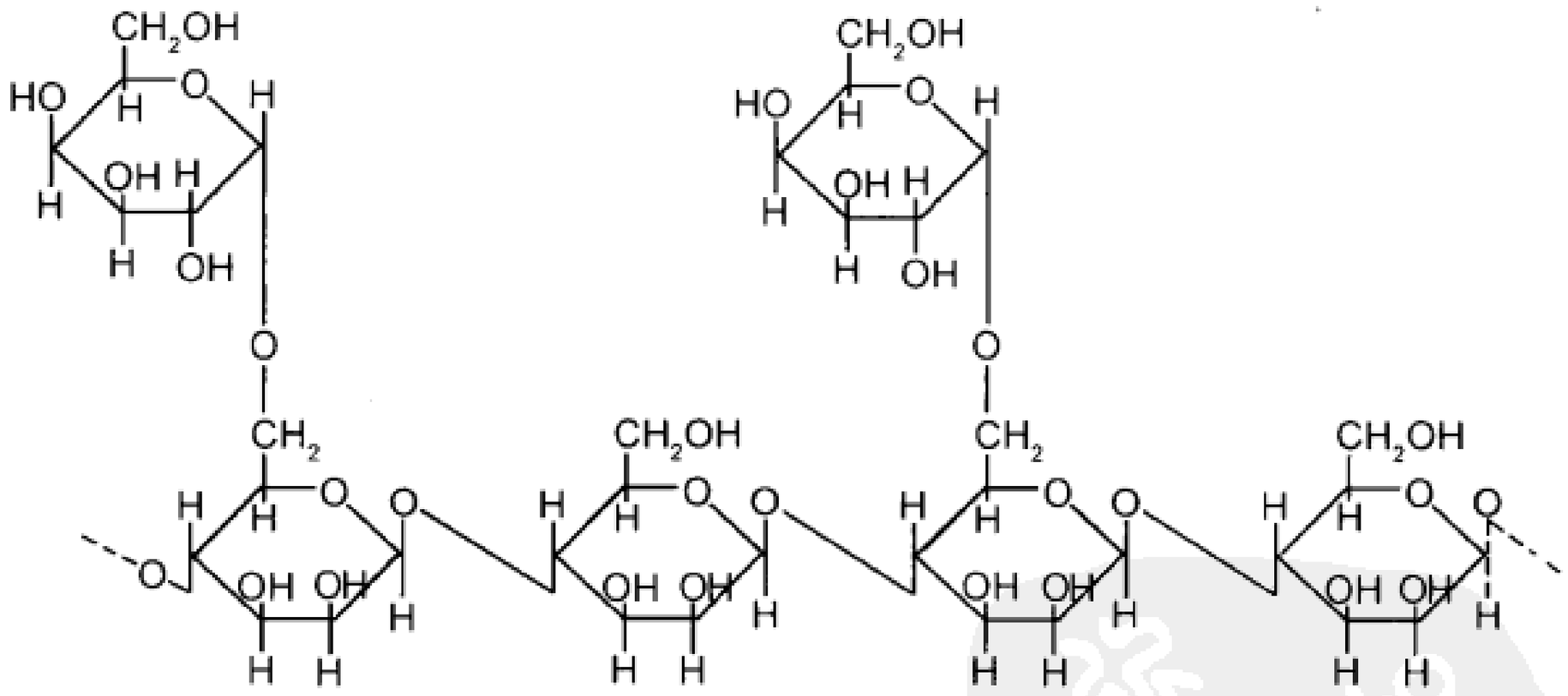


图 4－33　瓜尔胶结构式

瓜尔胶的制法：将瓜尔豆用硫酸或水浸泡后用磨碎法或用炭化法（charring），除去种皮和胚芽，由于胚芽有不同的硬度，用微分研磨法（differential grinding）来破碎，分离得胚乳干燥，即得含有 80% 的聚半乳甘露糖的胚乳，根据最终用途不同，可研磨成不同粒径。

2. 性质

瓜尔胶为白色或淡黄色粉末，密度为 $1.492g/cm^3$，无色，无臭，不溶于有机溶剂，不溶于油脂和烃类。在冷水或热水中，其 1%（*W/V*）水分散液的 pH 为 5.0～7.0；有极强的溶胀保湿性；它的水溶液在 pH 1～10.5 时稳定；

1%溶液的黏度范围在2.0~22.5 Pa·s，pH7.5~9.0时，水合作用最好。在水合溶液中加入少量硼酸钠，会产生黏结性凝胶。瓜尔胶比淀粉有5~8倍的增稠性，瓜耳胶可迅速分散并立刻溶胀形成高黏度触变性凝胶，室温下在水中浸泡2~4h，可产生最大黏度。在pH7.5~9.0之间达最佳水化速度。

3. 应用

药剂中可作为片剂黏合剂（≤10%）、崩解剂、增稠剂（≤2.5%）、助悬剂、保护胶体、乳剂的稳定剂（1%），其他用量变化在1%~10%。本品在缓释制剂中可代替纤维素衍生物作为缓释材料，如甲基纤维素。本品与微晶纤维素的复合粉（Avicel®CE-15）是咀嚼片的理想材料，减少沙砾感，不黏牙齿，并且口感良好。

4. 安全性

瓜尔豆胶已载入NF、EP和BP，口服安全，小鼠口服LD_{50}为8.1g/kg。

尽管通常认为瓜耳胶没有毒性和刺激性，但是将其作为食欲抑制剂的安全性仍有质疑。过量食用会造成胃肠道痉挛，例如肠胃气胀、腹泻或是恶心。服用后，瓜耳胶在胃内溶胀使服用者产生饱胀感。瓜耳胶过早溶胀会造成食道损伤或形成堵塞，不允许作为通便药。因此，英国已禁止使用其作为食欲抑制剂的辅料。

七、果胶

1. 来源与制法

果胶（pectin）广泛存在于水果、蔬菜和其他植物的细胞膜中，果胶指可溶性果胶。果胶为天然聚合物，相对分子质量为3万~10万，结构中D-半乳糖醛酸以α-1,4苷键结合，天然产品中最重要的是半乳糖醛酸甲酯（甲氧基化）、部分羟基被乙酰化，低甲氧基化的果胶可能含有酰胺基。天然产品按其凝胶化来分有两种类型：高度甲氧基化的果胶和低度甲氧基化的果胶。NF25规定药用果胶含甲氧基≤6.7%，含D-半乳糖醛酸≤74.0%。果胶化学结构式见图4-34：

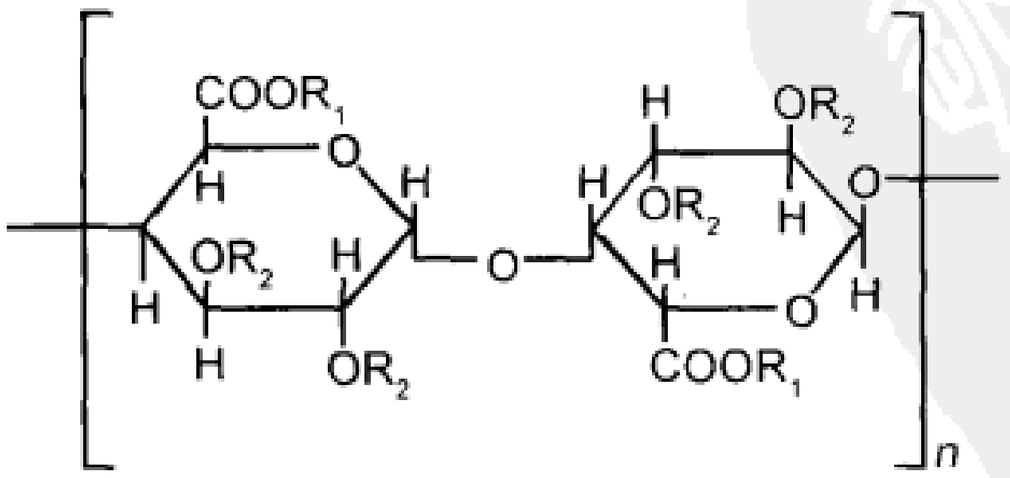


图4-34　果胶化学结构式

R_1—CH_3，H；R_2—H_3CCO，H

果胶由苹果皮或柑橘类果皮等含果胶的植物中用稀酸提取制得。其制法

如下：洗净果皮，加1.8倍果皮重的热水，加入果皮与水总重的0.14%的浓盐酸，在90~95℃的温度下提取30min，提取液过滤，滤液减压浓缩到9%~12%，40℃下加入适量乙醇，再加入乙醇量的0.05%~0.1%的酒石酸搅拌，放置30min沉淀，压滤机过滤，经乙醇洗涤，减压干燥后粉碎即得。

2. 性质

果胶为白色、淡黄色无臭的细粉或粗粉。微有胶质口感。

果胶溶解于水，不溶于乙醇及有机溶剂，可用乙醇、甘油、蔗糖糖浆润湿。水中pH为6.0~7.2。

果胶中甲氧基含量越高凝冻能力越大。高甲氧基果胶溶液，一般在pH<3.5凝胶化，在弱酸性中稳定。可溶性物质必须在50%以上时，方可形成胶冻。而低甲氧基果胶由于其甲氧基含量低于7%，因此其形成胶冻的性质有了很大改变。低甲氧基果胶溶液，只要有多价离子，如钙、镁、铝等离子的存在，即使可溶性物质低于1%，仍可因为架桥反应而形成果胶酸盐的胶冻。

3. 应用

果胶在药剂学上作为乳剂的稳定剂，口服缓释制剂的辅料如缓释微丸，还可以作为结肠生物降解的基质，果胶与钙盐制成难溶性的果胶钙，由于降解果胶的酶的激活一般离不开钙离子，因而有利于果胶在结肠部位的降解。不同甲氧基化度的果胶可以作为缓释制剂的基质，而低甲氧基化的果胶对于钙的含量的作用更为明显，果胶也可以与其他聚合物混合而制成缓释微球。果胶还可以用作成膜剂，一般与壳聚糖、羟丙甲纤维素作为两相的药物释放辅料。

果胶在食品与化妆品工业上应用较广。美国药典要求药用果胶与食品不同，不加葡萄糖或其他糖类、缓冲盐等。对食品胶冻另有要求。

4. 安全性

果胶口服安全。无毒，无刺激性，也曾有用作皮下注射的报道。FDA认可它在药剂中的应用安全，已列入GRAS。

八、透明质酸钠

1. 来源与制法

天然的高分子多糖透明质酸钠（sodium hyaluronate，hyaluronan）多年来作为药物已广泛应用于眼科和骨科中，近年来透明质酸钠及其酯衍生物作为药用辅料，特别是用于加强药物（蛋白类药物）的黏膜吸收也得到广泛的关注。透明质酸钠在生理条件下主要以透明质酸形式存在。透明质酸钠存在于脊椎动物结缔组织的细胞间隙或胶朊微丝的间隙及关节滑液、眼玻璃体、人脐带、公鸡冠、皮肤等生物组织中，在动物体内透明质酸的主要作用有关节的润滑作用、组织保水作用。透明质酸钠常以蛋白复合物的形式存在于细胞间隙，在公鸡冠和人脐带、皮肤以凝胶形式存在，在眼玻璃体和滑液中以溶解形式存在。本品已收载入EP及BP。

透明质酸钠是一种黏弹性生物多聚糖，其结构系以 β－1,4－葡糖醛酸和 β－1,3－乙酰氨基葡萄糖结合的双糖重复单元所构成的黏多糖，平均相对分子质量约为 5.0×10^4 ~ 8.0×10^6，其结构式见图 4－35。

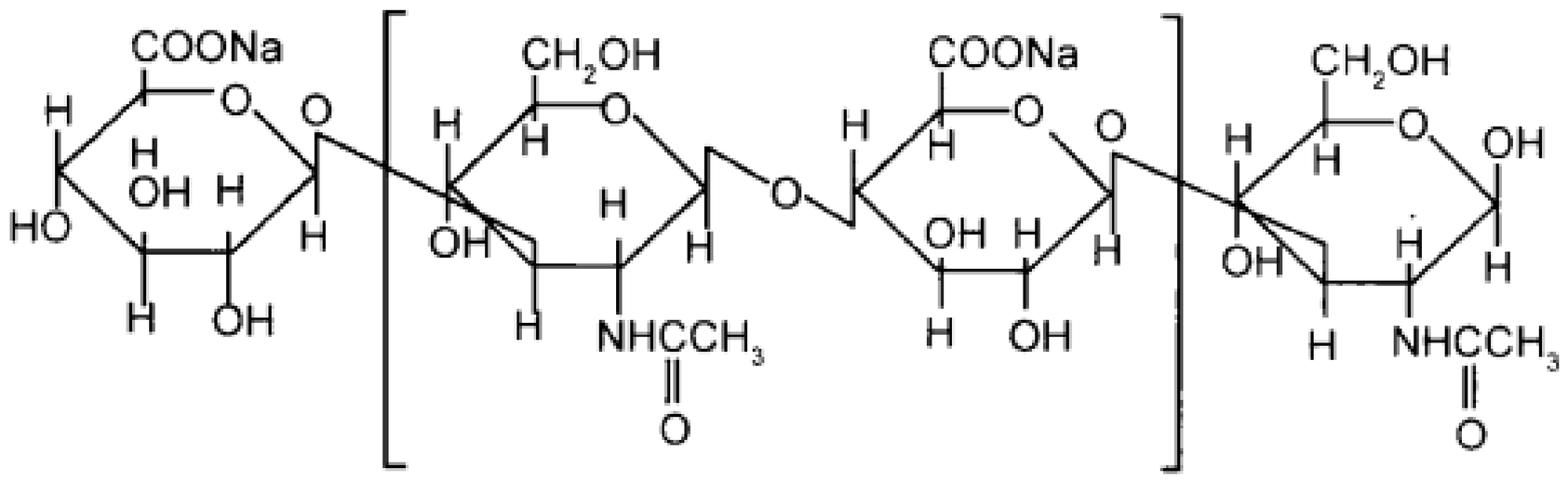


图 4－35　透明质酸钠结构式

由于采用的原料不同，具体制备过程也有很大差异，以公鸡冠、人脐带、皮肤、羊眼球为原料时，包括下列几个主要过程：新鲜组织预处理、浸提、沉淀、精制、干燥等。浸提液一般为含抑菌剂的 0.1mol/L 氯化钠液，沉淀剂用乙醇或丙酮，其所用试剂也因工艺及原料不同而异。透明质酸钠的工业生产也采用微生物发酵法，使用菌种 Streptococcus zooepidemicus，发酵液过滤，再经超滤精制，再用有机溶剂沉淀、干燥制得。

2. 性质

透明质酸钠为白色至淡黄色粉末或颗粒，极易吸潮。透明质酸钠易溶于水，有很好的亲水性，遇水能高度水化，水化速度因相对分子质量而异，相对分子质量大者水化速度较慢，其具有高度的黏弹性和假塑性，其良好的流变性对医药产品的应用极为有利。透明质酸钠溶液的黏度受到下列条件的影响：①pH（低于或高于 7）；②透明质酸酶；③半胱氨酸、维生素 C 等还原性物质；④紫外线等的影响使其黏度发生不可逆的下降。透明质酸钠不溶于常用的有机溶剂，微溶于有机溶剂与水的混合液中。透明质酸钠 pH 为 5.0 ~ 8.5（0.5%，*W/V* 水溶液）。

3. 应用

透明质酸作为药物传递的新辅料，能够促进药物和蛋白质药物经黏膜的吸收，近年来引起广泛的注意，由于其特殊的生理性能，理想的流变性，无毒，无抗原性，高度的生物相容性和体内的可降解性，水化作用形成的黏弹性，使其成为缓释制剂中的理想载体，虽然药物的释放为一级过程，但是药物最初的突释性大大减小，药物可持续释放更长的时间。另一方面，透明质酸带负电的聚电解质性质与带有阳离子基团的药物相互作用在延缓药物释放中也有相当好的作用。由于其没有抗原性，可以在组织工程上和生物材料中联合使用。透明质酸钠水溶液还能形成良好的网状结构，因而具有分子筛作用。

透明质酸已应用于眼科和皮肤科制剂，在眼用制剂中，常用高分子材料普遍存在刺激性、致炎和药物作用时间短等缺点，许多水溶性聚合物（如甲基纤维素、聚乙烯醇和聚维酮等）虽都可加入滴眼液中以增加药物与角膜的接触时间，但其流变性、生物相容性和对眼黏膜的刺激性都不甚理想。一般在眼科制剂中用透明质酸的浓度 0.1% ~0.25% 即能够增强角膜表面水的存留，增加角膜的润湿性，提高眼部用药的生物利用度。在皮肤科制剂中，透明质酸的基质在皮肤表面能形成水化的黏弹性的覆盖层，一般选用的透明质酸相对分子质量在 1.1×10^6 ~1.2×10^6、浓度为0.1% ~0.2%，相对分子质量超过 1.8×10^6，其对药物的渗透性就显著降低。本品还有助于某些药物对疾病的治疗，如肉芽组织的血管生成作用，在治疗血管病变、动脉瘤以及肿瘤时，可将某些药物（如免疫调节剂、抗肿瘤药）加入透明质酸凝胶栓塞剂中，使药物在病变部位局部释放，避免药物的全身毒副作用，达到靶向给药的目的。

透明质酸作为眼科“黏性手术（visco surgery）”的必备药品，已被广泛用于各种复杂的眼科手术中；在骨科，其作为黏性补充液治疗多种外伤性关节炎、骨关节炎等也取得较好的疗效；在外用制剂和化妆品中，作为天然保湿剂，在我国市场上有多种相对分子质量的产品。因此它具有作为药用辅料及辅助性药品的多功能性。透明质酸的一些交联衍生物（水溶性或水不溶性的凝胶、微球和液体）在 20 世纪 80 年代已经制备成功，2004 年有报道，透明质酸钠的交联衍生物凝胶可以作为药物传递系统的载体，一种法定名称为 Hylans 的医药制品，在黏性手术、黏性补充液和缓释制剂基质方面的应用已显示了其优良的性能。由于其价格较高，应用受限。最近有报道，其可与紫杉醇制成膜剂用来预防外科手术的黏连。另外，透明质酸酯微球可以用于降钙素、神经生长因子的阴道药物传递以及胰岛素的鼻腔给药。

4. 安全性

FDA 已列入《非活性组分指南》。用于局部凝胶制剂，如眼科制剂。其小鼠腹腔 LD_{50}1.5g/kg；家兔腹腔 LD_{50}1.82g/kg；大鼠腹腔 LD_{50}1.77g/kg。2004 年，国外有动物实验性致畸的报道。

九、西黄蓍胶

1. 来源与制法

西黄蓍胶（tragacanth）为豆科植物西黄蓍胶树（Astragalus gumifer labillardiere）及西亚（伊朗、叙利亚和土耳其等地）产的西黄蓍胶树的干枝被割伤渗出的树胶，经干燥后，人工按片状、带状挑出分为等级而得。割伤楔口的大小和位置影响渗出物的外形，自然干燥时的条件则影响胶的颜色，其中含有水不溶性多糖黄蓍胶糖（bassorin）约 60% ~70%，其余为不溶性多糖黄蓍糖（tragacanthin）。黄蓍糖水解可产生 L－阿糖、L－岩藻糖、D－木糖、半乳糖和半乳糖醛酸。西黄蓍胶除含上述两类糖外，还含有少量的纤维素、淀

粉、蛋白质等。西黄蓍胶的相对分子质量约为 840 000。本品已收载入 BP、JPE、EP、USP/NF。

2. 性质

本品为扁平、层片状带弯曲的碎片或直、螺旋状且厚度为 0.5 ~ 2.5mm 的片状物，也可能为粉状物（50% 通过 200 目筛），呈白色至黄色，透明，无臭，无味。本品 1% 水混悬液的 pH 为 5 ~ 6。本品难溶于水、乙醇（95%）及其他有机溶剂，遇水易膨化，能增大体积 10 倍，遇热水或冷水可生成黏性胶液或半凝胶。

本品相对密度为 1.50 ~ 1.85。

本品的黏度与产地、等级有关，一般情况下，其 1% 水溶液的黏度在 100 ~ 4000mPa · s（20℃），温度升高或浓度增加，黏度增加。pH 5 时黏度最稳定。

本品干品稳定，但其凝胶易染霉菌，故含水制品应加有防腐剂，一般加 0.1% 苯甲酸（钠）、0.17% 对羟基苯甲酸甲酯或 0.03% 对羟基苯甲酸丙酯。凝胶可用热压灭菌，辐射灭菌显著影响黏度。

西黄蓍胶与高浓度盐类及天然或合成的助悬剂（如阿拉伯胶、羧甲基纤维素、淀粉及蔗糖）有较好的相容性。

3. 应用

本品供口服制剂或用作食品中乳化剂和助悬剂已有悠久历史，无毒。可用于乳膏、凝膏和乳剂中，其浓度需根据商品等级及处方而定。最近有作为心电图导电胶的报道（含氯化钠 120g，西黄蓍胶 11g，酒石酸氢钾 5.6g，乙醇 35ml，苯酚 1.5g，蒸馏水 400ml）。在我国药剂产品中不常用。

4. 安全性

用于口服药物制剂，无毒，偶尔出现较严重的高敏反应，局部使用曾出现过接触性皮炎。大鼠口服 LD_{50} 为 16.4g/kg，小鼠口服 LD_{50} 为 4g/kg，家兔口服 LD_{50} 为 4g/kg。

十、黄原胶

1. 来源与制法

黄原胶（xanthan gun）是黄单孢菌属 *Xanthomonas campesris* 用糖发酵后提取制得的高分子多聚糖，又称苫苷胶、汉生胶或黄单孢菌多糖。本品具有优越的生物胶性能，有其独特的理化性质，已收载入最新版的 USP/NF、BP、JPE、EP 及药用辅料手册第四版。

黄原胶具有纤维素主链和低聚糖的侧链，主链以 D - 葡萄糖以 β - 1,4 - 苷链相连，每隔一个葡萄糖的 C_3 上连接一个由甘露糖 - 葡萄糖醛酸 - 甘露糖组成的侧链，侧链中相连的甘露糖 C_6 上带一个乙酰基，末端有一个与 C 和 C_6 以丙酮酸缩酮连接的甘露糖。它所形成的刚性聚合物链以单、双或三螺旋的形式存在于溶液中，并且与其他黄原胶分子相互作用，形成复杂的松散结构

网络。其分子结构见图 4－36。

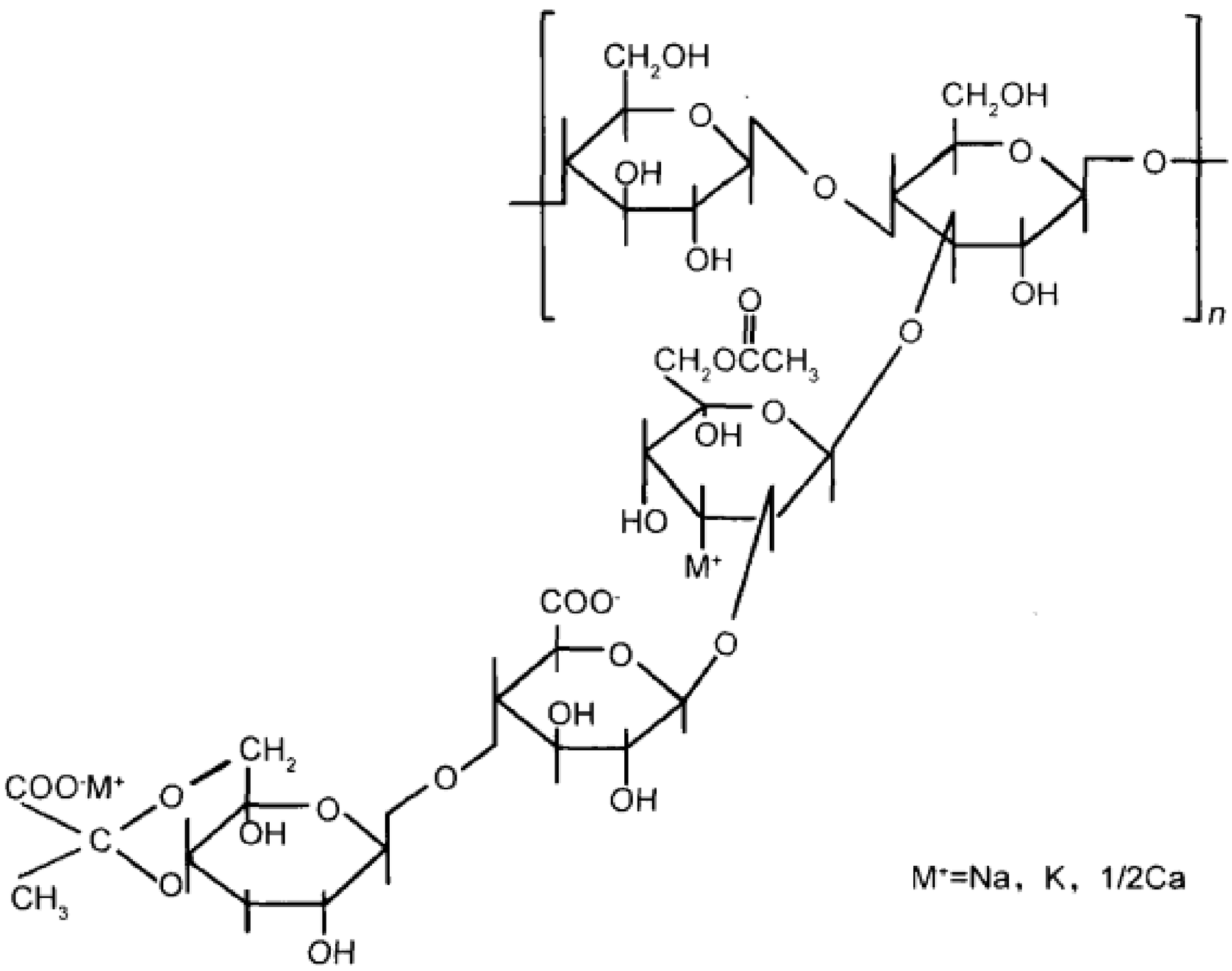


图 4－36　黄原胶的化学结构式

本品相对分子质量约为 2.0×10^6，因为准确测定相对分子质量有困难，也有报道为 $1.3 \times 10^7 \sim 5.0 \times 10^7$，可能是分子链间缔合所致。

制法：与一般发酵法相似，在含有糖源、氮源、磷酸氢二钾及适当的微量元素的培养基中通气培养。冷冻保存的菌种经过数级繁殖并鉴别试验后，移种到培养基中。发酵培养至胶量增殖到一定浓度后停止（一般要 50～100h），巴士灭菌，过滤除去不溶性成分（其中为不溶性无机盐，菌体蛋白质等），用异丙醇或乙醇使沉淀，洗涤，离心分离，最后将其干燥并磨碎。

2. 性质

黄原胶为乳白色或淡黄色，无臭，流动性良好的细粉。不溶于乙醇及乙醚，但遇 60% 以下的乙醇或丙二醇、甲醇、丙酮时，不产生沉淀，溶于冷水或温水中。其在水中溶解所需的时间受一些因素的影响，如颗粒越大，pH 越低，离子强度越高，则水化及溶解速度越慢。其 1% 的水溶液 25℃ 时动力黏度为 1200～1600mPa·s，可见其低浓度时即具有很高的黏性，这一点明显地与一般高分子亲水胶不同，其 10g/L 的水溶液在静置时几乎成凝胶。低浓度的电解质对黄原胶凝胶有稳定作用。与美国 FDA 已批准的多糖类聚合物（如瓜尔豆胶、海藻酸钠、CMC）相比，黄原胶的假塑性更为显著，黄原胶溶液更易由容器中倾出，这种流变学性质有利于保持制剂产品的适宜性能。

黄原胶无热胶凝作用，其去离子水溶液，在60～70℃时（或在更高温度下、有电解质存在时），其有规则的螺旋结构可转变为无序线团，黏度下降，此效应称为聚合物融化作用，该反应是可逆的。

黄原胶分子在溶液中具有刚性棒状构型或螺旋状构型，由于其带有侧链，流体动力学体积很大，分子因氢链缔合或复合，表现出很高的黏弹性，同时由于侧链的作用，纤维素骨架受到保护，故与很多酶、酸、碱及盐类相容性良好。

黄原胶水溶液pH在3～12和温度在10～60℃条件下，都很稳定。黄原胶的水化和溶解速度与粒度有关。

黄原胶为聚阴离子电解质，与阳离子型表面活性剂、聚合物或防腐剂配伍产生沉淀。阳离子型表面活性和两性表面活性剂浓度在15%以上能使溶解的黄原胶沉淀。在高碱性溶液时，多价金属离子（如钙）能使黄原胶沉淀或胶凝，微量的硼酸盐（$<300\times10^{-6}$）能使其胶凝，加浓的硼离子溶液或使pH降至5以下则可以避免胶疑，加山梨醇或甘露醇也能防止胶凝。

黄原胶可与大多数合成的或天然的增黏剂配伍。如果与纤维素衍生物配伍，由于黄原胶不含纤维素分解酶，可以防止纤维素衍生物的降解。

国际市场药用的黄原胶具有以下典型性质：熔点270℃并伴随焦化；粒度，国际市场上的产品粒度一般小于250μm，小于177μm不低于95%（商品Rhodi－Sel），另一型号（Rhodi－Sel 200），粒度小于177μm，小于74μm不低于92%；相对密度1.600（25℃）；黏度1 200～1 600mPa·s（1%水溶液，25℃）。

3. 应用

在液体制剂中，常作为增稠剂、助悬剂和乳剂的稳定剂，常用浓度在200～2000mg/100ml。本品与某些无机助悬剂，如硅酸镁铝（按1∶2～1∶9配比）或某些有机胶类（瓜尔豆胶液3∶7～1∶9）混合应用，能形成流变学性质更理想的溶胶溶液。

在固体制剂中，黄原胶可作黏合剂，其黏合力强，且不过于坚硬，也不易出现裂片现象；作为崩解剂，有良好的膨胀性，润湿性和毛细管作用，常以200目的细粉与淀粉、微晶纤维素、聚维酮配伍，一般用量为3%～8%。本品可与不同的天然的或合成的增黏剂以不同的比例混合。

黄原胶可作为亲水性骨架型缓释片材料，其优异的凝胶特性对亲水性骨架片性能具有重要作用，表现为以下三点：①快速而良好的水化作用，溶液中离子浓度增加，则水化速度变慢；②高度的假塑性和在多种浓度下很高的弹性模量；③无热胶凝作用，其流变学性质与温度和离子浓度无关，在多种浓度下，溶液都能凝结。④应用的浓度不同，药物释放的速率也不同，用量较高（30%～50%）时可制得近乎零级释放的制剂，在人工肠液中是近乎零级释放。但疏水性药物使用黄原胶浓度要比亲水性药物所应用的浓度低，后者释放的主要机制是扩散，而前者释放的主要机制是缓慢溶蚀。

4. 安全性

黄原胶广泛应用于口服或局部用制剂中，在药剂应用量范围内无毒、无刺激性。WHO 规定，允许的每日摄入量为 100mg/kg。黄原胶狗口服 LD50 大于 20g/kg，大鼠口服 LD50 大于 45g/kg。本品已列入 GRAS，在 FDA 的《非活性组分指南》中收载。英国许可用于非注射用制剂中。

十一、明胶

1. 来源与制法

明胶（gelatin）是胶原温和断裂的产物，它是天然多肽的聚合物。明胶的原料胶原是一种纤维蛋白，存在于动物（猪、牛等）的结缔组织（包括软组织、动物皮、腱骨）和硬骨料组织，胶原蛋白含有 18 种氨基酸（甘氨酸、脯氨酸、羧脯氨酸、谷氨酸、天冬氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、精氨酸、赖氨酸、羟赖氨酸、丝氨酸、白氨酸、缬氨酸、苏氨酸、组氨酸、酪氨酸、蛋氨酸、异白氨酸），氨基酸在明胶分子链的排列非常复杂，在组成上有下列特征：高含量的有脯氨酸、羟脯氨酸和甘氨酸，少量的有蛋氨酸。明胶成分受胶原来源的影响，明胶的氨基酸成分与胶原中所含相似，但因在预处理上的差异，组成成分也可能不同。现代研究证明，胶原分子呈圆棒形，长约 280nm，相对分子质量约为 3.5×10^5，它是由 3 条多肽链组成，互相扭成左手螺旋。胶原能吸水膨胀，但不溶于水。胶原与水共热时，能断裂生成相对分子质量较小的明胶，明胶的相对分子质量在 $1.5 \times 10^4 \sim 2.5 \times 10^5$ 之间。USP/NF、BP、JPE、EP 及药用辅料手册第四版早已收载。中国药典以医用止血敷料品目收载，药用标准有待修正公布。

药用明胶按制法分为酸法明胶（gelatin A）和碱法明胶（gelatin B），其制法分述如下：

（1）酸法　酸法明胶，起源于美国，近年在欧洲日益受到重视，酸法处理可以降低成本，缩短原料预处理时间。其制法是：将原料（一般是猪皮）先用冷水洗净，浸渍于 pH 为 1～3 的酸液（浓度不超过 5% 的盐酸、硫酸或磷酸），在 15～20℃消化至完全胀开（约 24h～48h），再用水将膨胀的原料洗去过量的酸，在 pH3.5～4 时，用热水提取。在动物皮组织中，许多非胶原蛋白和黏蛋白在 pH4 时为等电状态，在抽取明胶的酸度条件下，这些蛋白溶解度小而且很易凝结，如用酸处理的猪皮明胶等电点在 pH7～9，这是在酸性条件下胶原中的谷氨酸、天冬氨酸的酰胺基团耐水解的原因。

（2）碱法　把原料（一般用除去矿物质的动物骨骼或牛皮制造）浸泡在 15～20℃的氢氧化钙中 1～3 个月，许多杂质，如蛋白质类黏性物质，能在这种酸碱度下溶解而被除去。一般认为碱法明胶比酸法明胶纯些。经碱处理洗去残留氢氧化钙，最后用酸（盐酸、硫酸或磷酸）中和，再用热水提取，之后过程同酸法明胶。经长时间碱法处理产生的明胶，含氮量略低（约 18%），由于在浸灰过程中，酰胺基逐渐转化为羧基，使明胶的等电点比酸法明胶的

等电点低，可低到 pH4.7～5.3。上述两种处理的明胶热水提取液，再经过滤，蒸发，浓缩（SO_2漂白），冷却成胶片，在控温的条件下烘干，研磨成所需大小的颗粒。国外的产品可能还含有低于0.15%的SO_2，少量的十二烷基硫酸钠及抑菌剂。市售产品也可能为酸法明胶和碱法明胶的混杂物。

2. 性质

明胶来源于胶原蛋白的水解，它的性质与胶原蛋白的结构有关，胶原蛋白的分子水解时，三股螺旋互相拆开，而且肽链有不同程度的断裂，生成能够溶于水的大小不同的碎片，明胶实际上就是这些碎片，市售明胶呈淡黄色，外型有薄片状、粒状，无味，无臭。明胶的物理化学指标见表4－24。

表4－24　药用明胶的物理化学指标

指标	酸法明胶	碱法明胶
pH［1%（*W*/*V*）水溶液，25℃］	3.8～5.5	5.0～7.5
等电点	7.0～9.0	4.7～5.4
凝胶强度（勃卢姆值）	50～300	50～280
黏度（mPa·s）	15～75	20～75
灰分（%）	0.3～2.0	0.5～2.0
密度（g/cm^3）	1.325	1.283

（1）溶胀和溶解　明胶遇冷水会溶胀，投入水中2h，可充分溶胀（吸收5～10倍水），在热水中（加热至40℃）即完全溶解成溶液。水溶液中明胶分子的构型、物理性质随所处的环境而不同。

明胶分子与其他蛋白质一样，在不同pH溶液中，可成为正离子、负离子或两性离子（等电点）。在等电点时，溶胀吸水量最小，加入脱水剂时，在40℃以上能出现单凝聚。明胶在所有pH范围内都易溶于水，如加入与明胶分子上电荷相反的聚合物，则带电荷的聚合物能使明胶从溶液中析出，例如阿拉伯胶带负电荷，能和带正电荷的弱酸性明胶溶液反应，溶解度急剧下降。这种共凝聚作用在工艺上最重要的用途，就是制备微囊。

明胶与有些有机溶剂有相容性，如甘油、丙二醇、山梨醇、甘露糖醇、二甲基亚砜、甲酰胺、冰醋酸、*N*－甲基甲酰胺、乙酰胺和2－吡咯烷酮等。明胶不溶于一元醇、醚、丙酮、三氯甲烷、脂肪油和挥发油。

固体明胶通常含少量水分，其含水量一般在9%～11%，实际上这部分水起着增塑剂的作用，含水量太低（5%以下）的明胶太脆，一般都需加入甘油或其他多元醇作为增塑剂。

（2）凝胶化　明胶溶液可因温度降低而形成具有一定硬度、不能流动的凝胶，明胶溶液形成凝胶的浓度最低极限值约为0.5%，明胶水溶液中分子存在两种可逆变化的构型：

$$\text{溶胶形式} \rightleftharpoons \text{凝胶形式}$$

溶胶形式存在于较高的温度（35℃）以上。在15～35℃的范围内，两种形式的明胶分子以平衡状态共存。凝胶存在的温度最高为35℃。凝胶形成后，

它的结构向胶原构型的变化历时很长，要经历不同阶段，其螺旋结构的比例逐步增加。明胶分子互相结合而成三维空间的网状结构，明胶分子的运动受到限制，但其中间夹持的大量液体却有正常的黏度，电解质离子在其中的扩散速度和电导与在溶胶中者相同，而在干燥的明胶中所保存下来的只是任意卷曲的松散的构型，和完全变性的蛋白质凝胶有类似的结构。

凝胶浓度是指胶液冷却成凝胶后的浓度，浓度愈大，黏度也愈高，中国药典（2005 年版）二部是作为吸收性止血剂类药物收载的，规定其凝冻浓度（约 1%，*W/W*），这只是最低限度指标。国际上凝胶强度（或称冻力，gel strength of gelatin）的测定，是用勃卢姆冻力计（Bloom Gelometer）来测定，其上用直径 12.7mm 的平底柱塞压入 7.14% 明胶凝胶表面的深度 4mm 所需的质量。质量是以流出的铅丸计，称出来的铅丸总质量就是最相近的质量。用这个质量表示试样的“克勃卢姆”或“勃卢姆值”。新版 USP 规定药用凝胶强度为 200 ±5g。欧洲药典（2002 年版）规定凝胶强度为 150 ~ 250g。具体测定操作法及条件见 USP 30 – NF25 附录 1081。

（3）黏度　明胶溶液具有很高的黏度，它在室温下容易形成网状结构，妨碍流动，因而黏度增加。明胶相对分子质量愈大，分子链愈长，则愈有利于形成网状结构，黏度也愈大。中国药典明胶的黏度测定是以一种相对值来反映其质量。

（4）稳定性　明胶在室温、干燥状态下比较稳定，可放置数年，在较高的温度（35 ~ 40℃）和湿度下保存的明胶倾向于失去溶解性，其原因或许是明胶分子的聚合，此外还包括交联和氢键作用。在水溶液中，明胶能缓慢地水解转变成相对分子质量较小的片断，黏度下降，失去凝胶能力。当温度超过 50℃时，明胶水溶液会发生缓慢降解。65℃以上解聚作用加快，加热至 80℃持续 1h 后，凝胶强度将减少 50%，相对分子质量越小，分解越快。明胶对酶的作用很敏感。

3. 应用

明胶在药剂中作为包衣剂、成膜剂、片剂黏合剂和增黏剂已有历史。由于明胶的凝胶具有热可逆性，这一特性使其大量应用于制剂工业和食品工业。在制剂生产中，最主要的用途是作为硬胶囊、软胶囊以及微囊的囊材。明胶的薄膜均匀，有较坚固的拉力并富有弹性，故可用作片剂包衣的隔离层材料。此外，它的应用还包括糊剂、锭剂、阴道栓剂和栓剂。植入传递系统中把它用作生物可降解的骨架材料，常用作吸收性明胶海绵的原料，用于制备灭菌薄膜，眼用膜剂，灭菌压缩棉，灭菌棉球和灭菌海绵粉末。在治疗实践中，明胶用来制备创伤敷料和血浆替代品，在血浆替代品的研究中有过敏反应的报道。

4. 安全性

明胶已收载于 FDA 的《非活性组分指南》。由于欧洲疯牛病的流行，其生产 GMP 备受关注。明胶广泛应用于各种药物制剂中，在口服制剂中明胶无

毒、无刺激性，但是偶见明胶胶囊黏附食管，引起局部的刺激性的报道。据我国中央电视台2004年曾报道，在制备明胶的材料来源上，市场上存着一定的混乱现象，关于这方面的报道已引起政府部门的关注和重视，明胶中重金属铬的限量已成为关注的要点，因铬对人体骨骼系统的危害极大，尤其影响儿童的骨骼发育。各国药典（美国、欧洲、日本）对重金属限量的规定均小于50ppm（50×10^{-6}），此外，日本药典特别规定金属汞的含量≤0.1ppm（0.1×10^{-6}）。

十二、人血白蛋白

1. 来源与制法

人血白蛋白（albumin human）是自健康人血浆中分离制得的灭菌无热原血清白蛋白，又称清蛋白，是血浆中含量最多，但相对分子质量最小的蛋白质，约占其总蛋白的55%，其相对分子质量为66 500，人血白蛋白由585个氨基酸残基组成，其特征为：含有一个色氨酸残基，少量的蛋氨酸（6个残基），大量的半胱氨酸（17）、门冬氨酸（36）、谷氨酸（61）、赖氨酸（59）和精氨酸（23）的带电的氨基酸残基。其中含7个二硫桥，*N*-末端是天冬氨酸。自健康人血浆中分离制得的白蛋白有两种制品：一种是从健康人血浆中分离制得的，称人血白蛋白（USP称albumin human；BP和EP收载称human albumin solution）；另一种是从健康产妇胎盘血中分离制得的，称胎盘血白蛋白。

在制备时，对血浆或胎盘血原料要进行肝炎相关抗原HAA和转氨酶检查及HIV抗体的检查，合格后才能使用。白蛋白的分离系在特殊的控制条件下，特别是在特定pH下和一定的离子强度下，沉淀，透析，热处理，吸附精制，过滤灭菌，无菌操作，分装于灭菌安瓿内或制成冻干制品，最终产品含白蛋白95%以上。在成品的检查中，系将过滤灭菌的溶液盛装于最终容器中，加热至59.5~60.5℃，并保持此温度10 h。然后将产品置30~32℃ 14天以上或置20~25℃ 4周，肉眼观察应无霉菌污染的迹象。国内外市售的白蛋白注射液含量不一，有含4%、5%、16%及25%等不同浓度的制品，其中不含抑菌剂，但含有适当浓度的热稳定剂如辛酸钠或乙酰基色氨酸钠，利用这种性质使白蛋白易于与其他蛋白质分离。

人血白蛋白是医学上使用量最多的蛋白质，以人血液为原料制造人血白蛋白受到严格的限制，由于需要量大，已引起科学家的重视，1981年美国基因公司用重组DNA技术，在细菌及酵母中生产人血白蛋白成功，但成本高，还需要提高纯度达到99.9999%。日本、瑞士、瑞典等国家正在开发大规模生物合成技术获得人血白蛋白。

2. 性质

人血白蛋白在固态时为棕黄色无定形的小块、鳞片或粉末。其水溶液是近无色至棕色的微有黏稠性的液体，颜色的深浅与浓度有关。市售的水溶液

为无菌无热原制品，其1%生理盐水溶液（20℃）pH为6.7～7.3，其4%～5%的水溶液与血清等张。白蛋白易溶于稀盐溶液（如半饱和的硫酸铵）及水中，在pH 7.4时易制备40%（*W/V*）的白蛋白水溶液。白蛋白的高净电荷决定了其在水介质中的溶解度。在生理pH下，白蛋白具有约－17的净静电电荷。一般当硫酸铵的饱和度在60%以上时，可析出沉淀。对酸较稳定，受热可聚合变化，但仍较其他血浆蛋白质耐热，蛋白质的浓度大时，热稳定性小。

白蛋白是一种简单的蛋白质，分子中带有较多的极性基团，对很多药物离子具有高度的亲和力，能和这些药物可逆地结合发挥运输作用。

白蛋白的二级结构含有约55%的α－螺旋结构，45%为β－折叠片结构和无规线团结构，因此具有很多的网状空隙，为携带药物创造了有利的空间条件。

白蛋白能维持血浆正常的胶体渗透压（胶渗压），浓度为25%的白蛋白20ml能维持的胶渗压约相当于血浆100ml或全血200ml的功能。生物半衰期为17～23天。

白蛋白水溶液微带黏性，随白蛋白浓度的变化，颜色变化范围从几乎无色到棕色。

3. 应用

白蛋白主要用作注射用药物处方的辅料，作为处方中蛋白质和酶的稳定剂，作稳定剂时浓度从0.003%～5%，但通常使用1%～5%的浓度。白蛋白也在实验性的药物传递系统中用于制备微球和微囊、抗癌药栓塞的载体。白蛋白可作为冻干制剂的载体。也被用作注射药物的共溶剂，在冷冻干燥过程中作为防冻剂。

在治疗上，白蛋白溶液一直用于注射作补充血浆容量；作为血浆代用品，以治疗严重急性的白蛋白损失（如失血，脑水肿，低蛋白血症，肝硬化及肾脏病引起的水肿和腹水等）。

4. 安全性

白蛋白通常被认为基本上无毒、无刺激性，在FDA的《非活性组分指南》中已收载，主要用于静脉注射。白蛋白注射液的副作用除恶心、呕吐、唾液分泌增加、发冷、发热反应外，其他不常见。也有风疹和皮疹的报道。也可能有变态反应，包括过敏性震颤。白蛋白禁用于严重的贫血和心衰患者。

白蛋白的豚鼠LD_{50}（静脉注射）19mg/kg；小鼠LD_{50}（静脉注射）18mg/kg；大鼠LD_{50}（静脉注射）17mg/kg。

白蛋白在人体内无抗原性，能被降解吸收，是很有价值的、安全的，但价格昂贵的材料。

十三、玉米朊

1. 来源与制法

玉米朊（玉米蛋白，zein）为玉米 *Zea mays* Linné（Gramineae）麸质中所提取得的一类的醇溶蛋白，其中不含赖氨酸或色氨酸，其大致的氨基酸组成

如下：丙氨酸 8.3%、精氨酸 1.8%、天冬氨酸 4.5%、胱氨酸 0.8%、谷氨酸 1.5%、谷酰胺 21.4%、甘氨酸 0.7%、组氨酸 1.1%、异亮氨酸 6.2%、亮氨酸 19.3%、甲硫氨酸 2.0%、苯丙氨酸 6.8%、脯氨酸 9.0%、丝氨酸 5.7%、苏氨酸 2.7%、酪氨酸 5.1%、缬氨酸 3.1%。中国药典、美国 NF 及日本 JPE 有收载。含氮（以干品计）为 3.1% ~17.0%，相对分子质量约 38 000。

制法：用稀异丙醇从玉米蛋白粗粉中提取而得。

2. 性质

玉米朊为白色至淡黄色粉末或小片，微具特臭。本品几不溶于水、95% 乙醇、丙酮和乙醚，溶于乙醇的水溶液、丙酮的水溶液［60% ~80%（*V*/*V*）］，可溶于 pH 11.5 以上的碱性水溶液。本品密度为 1.23g/cm^3。完全干燥时，加热至 200℃无明显分解。

3. 应用

本品用作片剂包衣材料（15% ~20%）或湿法制粒的黏合剂（30%），主要用作肠溶衣或缓释片。

4. 安全性

已列入 GRAS。可用于口服。

参 考 文 献

［1］郑俊民等译．药用辅料手册［M］.4 版．北京：化学工业出版社，2005

［2］Davidson RL. Handbook of water soluble gums and resins［M］. New York: McGraw Hill, Inc, 1980.

［3］RadleyJA. Industrial uses of starch and its derivatives［M］. London: Applied Science Publisher Ltd., 1976.

［4］United States Pharmacopeial Convention. USP29/NF24［S］. New York: 2006

［5］Swarbrick J, et al. Encyclopedia of pharmaceutical technology［M］. Vol 2. New York: Marcel Dekker Inc, 1990.

［6］国家药典委员会．中华人民共和国药典［S］.2005 年版．二部．北京：化学工业出版社，2005.

［7］The Japan Pharmaceutical Excipients Council. Japanese Pharmaceutical Excipients［S］. Tokyo: Yakuji Nippo LTD, 2004.

［8］Katdare A, Excipent development for pharmaceutical, biotechnology and drug delivery systems［M］. New York: Informa Healthcare Inc, 2006.

［9］Peppas NA, Langer RS. Advances in polymer［M］. Vol 107. Bioplymer. Berlin: Springer Verlag, 1993.

第五章

药用合成高分子材料

随着控释、缓释和靶向给药系统等新型药物制剂的研究和生产的不断扩大，合成药用高分子材料的应用已有长足的发展。其中有些已是制剂技术创新的基本材料。本章系统地介绍已收载到各国药典的药用合成高分子材料的生产，性质及其在药剂学中的应用和一些经物理化学加工供药剂领域创新用的合成高分子辅料制成品。

药用合成高分子材料大多有明确的化学结构和相对分子质量，来源稳定，性能优良，可供选择的品种及规格较多。但与天然药用高分子材料相比较，必须严格地控制材料中混杂的未反应单体、残余引发剂或催化剂和小分子副产物等，以避免可能由此产生的生物不相容性问题和与药物的不良相互作用。药用合成高分子材料的生产条件较苛刻、制备过程较复杂以及价格偏高，需要由适应药品生产质量管理规范要求的专业生产辅料的工厂或车间生产，才能保证其质量，以适应制剂的需要。

第一节　（甲基）丙烯酸类均聚物及其共聚物

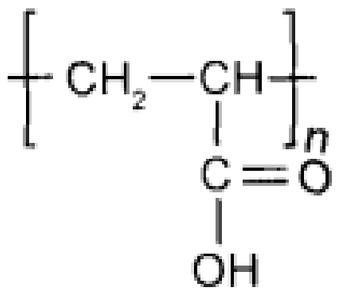
（甲基）丙烯酸类均聚物及其共聚物是很重要的一类新型的药用高分子材料，其中包括了很大部分的水溶性的高分子化合物，制备这类聚合物的主要单体是丙烯酸和甲基丙烯酸，具有许多优异的性质，不同分子量的聚合物其亲水性不同，在酸碱性的介质中溶解度不同，具有不同的黏附力和溶胀性，这些差异及它们本身具有的许多优异的物理化学性质是这一类聚合物在药物制剂中得到广泛应用的基础。丙烯酸和甲基丙烯酸非常易于和其他单体共聚，可根据需要设计理想性能的产品，其中包括部分酸的形式、部分酯的形式或者两者兼有，都是很有价值的药用辅料，可分别用于固体制剂、液体制剂和半固体制剂。

一、聚丙烯酸和聚丙烯酸钠

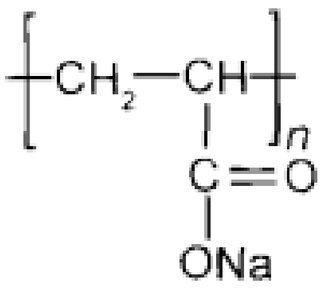
1. 化学结构和制备

聚丙烯酸（polyacrylic acid，PAA）是由丙烯酸单体加成聚合生成的高分子，用氢氧化钠中和后即得到聚丙烯酸钠（sodium polyacrylate，PAAS），它们

都是水溶性的聚电解质。它们的化学结构如下：



PAA



PAAS

聚丙烯酸可以用相应的单体直接在水介质中聚合而得。丙烯酸单体易溶于水，引发剂为硫酸钾、过硫酸铵或过氧化氢等。聚合反应温度控制在 50～100℃。本法可以合成相对分子质量高达百万的聚丙烯酸。反应中加入异丙醇、次磷酸钠或巯基琥珀酸钠等链转移剂能调节聚合物的相对分子质量。升高反应温度以及提高单体和引发剂的浓度均使聚合物相对分子质量减小。在100℃和高浓度单体及引发剂的水溶液中，生成的聚丙烯酸相对分子质量仅在1万左右。

水介质中聚合制得的聚合物可以直接使用，也可以干燥成白色片状固体使用。

聚丙烯酸也可通过非水介质的聚合反应制备。因丙烯酸单体可溶于有机溶剂，引发剂可使用过氧化苯甲酰或偶氮异丁腈，也可采用光引发。

通过相应聚合物的水解也是制备丙烯酸类聚合物的方法之一。可以在聚丙烯酸酯的悬浮液或乳液中加入氢氧化钠水溶液，并加热至100℃几个小后即可得到聚丙烯酸。

聚丙烯酸钠常用氢氧化钠中和聚丙烯酸水溶液制取，也可以用丙烯酸钠直接在水中聚合制取，但在用碱中和丙烯酸制备丙烯酸钠单体时，有大量中和热产生，很容易同时导致聚合，而且中和程度不同，聚合物的相对分子质量也不同。

少量的聚丙烯酸钠可以利用聚丙烯酸甲酯、聚丙烯酰胺或聚丙烯腈的碱水解反应制备。

2. 性质

聚丙烯酸是硬而脆的透明片状固体或白色粉末，遇水易溶胀和软化，在空气中易潮解，本品玻璃化转变温度（T_g）为102℃，随着分子中羧基被中和，T_g逐渐升高，60%形成钠盐的聚丙烯酸的T_g为162℃；聚丙烯酸钠的T_g为251℃。聚丙烯酸及聚丙烯酸钠的性质与羧基的解离性和反应性有关。

（1）溶解性　聚丙烯酸易溶于水、乙醇、甲醇和乙二醇等极性溶剂，在饱和烷烃及芳香烃等非极性溶剂中不溶。聚丙烯酸钠仅溶于水，不溶于有机溶剂。

聚丙烯酸在水中解离成高分子阴离子和氢离子（$pK_a = 4.75$）。羧基阴离子的相互排斥作用有利于大分子卷曲链的伸展和溶剂化，所以，当聚丙烯酸

被碱中和以及形成聚丙烯酸钠时，解离程度增加，在水中的溶解度也增大。

当溶液中的氢氧化钠过量时，钠离子与羧酸根阴离子的结合机会增多，解离度减小，大分子趋向卷曲状态，溶解度下降；溶液由澄明变得混浊。在溶液中存在氢离子（例如加入盐酸）或一价盐离子时，也发生相同现象。聚丙烯酸钠对盐类电解质的耐受能力更差。

碱土金属盐可使聚合物的稀溶液生成沉淀，使聚合物浓溶液形成凝胶，碱土金属离子与羧酸根离子结合使聚合物在水中不再溶解。

（2）黏度和流变性　影响聚合物溶解度的各种因素也影响聚合物溶液的黏度。溶解度越大，黏度也越大。在低 pH 和盐溶液中，聚合物的黏性均减小。升高溶液温度亦有类似影响。

与其他水溶性聚电解质分子相类似，在测定聚丙烯酸水溶液的黏度时，表现出明显聚电解质效应，即溶液的比浓黏度（η_{sp}/c）随溶液的稀释而升高，在到达某一最大值后，又随进一步稀释而下降。

聚丙烯酸及其钠盐的水溶液呈现假塑性流体性质。在高剪切应力下溶液的黏度显著下降，聚合度越高以及溶液浓度越大，该种流变性质越明显，并表现出较强的触变性。此时，大分子还可以对溶液中共存的固体粒子产生强烈吸附作用形成稳定的三维网状结构，具备类似凝胶的性质。

（3）化学反应性

①中和反应　各种碱都可以和丙烯酸类聚合物发生中和反应，多价金属的碱中和聚丙烯酸生成不溶性盐。聚丙烯酸的解离常数约为 5×10^{-5}，酸性比碳酸强。

②酯化反应　在较高温度下，聚丙烯酸可以与乙二醇、甘油、环氧烷烃等发生酯键结合并形成交联型水不溶性聚合物。

③络合反应　聚丙烯酸和聚醚（如聚氧乙烯）可常温下生成具有较强的氢键、不溶于水的络合物。

④脱水和降解反应　在 150℃以上，聚丙烯酸可导致分子内脱水，形成含六环结构的聚丙烯酸酐，同时在分子间作用缩合形成网状异丁酐类聚合物，这个反应很慢。当温度提高至 300℃左右，逸出 CO_2，可进一步缩合成环酮，并逐渐分解。

聚丙烯酸钠有较好的耐热性。

3. 应用

聚丙烯酸和聚丙烯酸钠主要在软膏、乳膏、搽剂、巴布剂等外用药剂及化妆品中作为基质、增稠剂、分散剂、增黏剂。常用聚丙烯酸钠或有机胺中和的聚丙烯酸，相对分子质量在 $2.0\times10^4\sim6.6\times10^4$ 范围内，常用量视用途不同约在 0.5%～3%。作为食品添加剂用量不超过 0.2%。使用时应注意聚合物粉末的均匀分散。

实际生产中应控制残余单体量在 1% 以下，低聚物量在 5% 以下，且无游离碱存在。

聚丙烯酸由于具有较好的生物黏附性，与其他水溶性聚合物如聚维酮、聚乙二醇等共混制备巴布剂的压敏胶。还用于制备多肽及蛋白质药物的口服或黏膜制剂，如聚丙烯酸可制成多肽类药物纳米制剂；聚丙烯酸与聚乙烯醇、聚丙烯酸与羟丙甲纤维素等混合体系来制备胰岛素等药物制剂，促进药物黏膜吸收。

聚丙烯酸可形成水凝胶，在高于其 pK_a（4.75）时，—COOH 呈解离状态，增加了凝胶的水合程度，导致其体积的膨胀，呈现 pH 敏感性。

为了改善聚丙烯酸水凝胶的性能，常常将丙烯酸与其他单体共聚形成共聚物水凝胶如 pH 敏感乙烯基吡咯烷酮 - 丙烯酸共聚物（PVP - PAA）和温度与 pH 双敏感的 *N* - 异丙基丙烯酰胺 - 丙烯酸共聚物（PNIPAM - PAA）。

4. 安全性

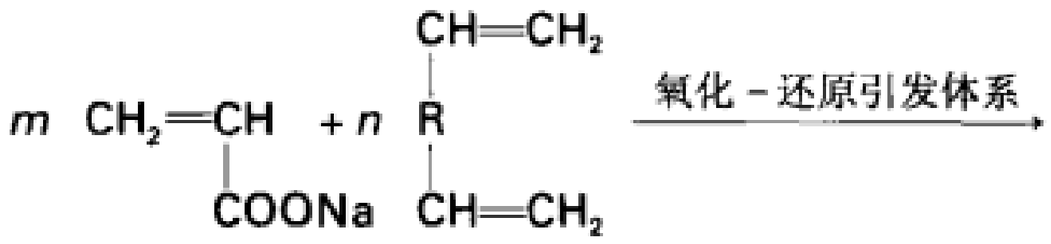
聚丙烯酸和聚丙烯酸钠对人体无毒，即使摄入也不消化吸收，聚丙烯酸钠小鼠口服的 $LD_{50} > 10g/kg$，皮肤贴敷试验亦未见刺激性。

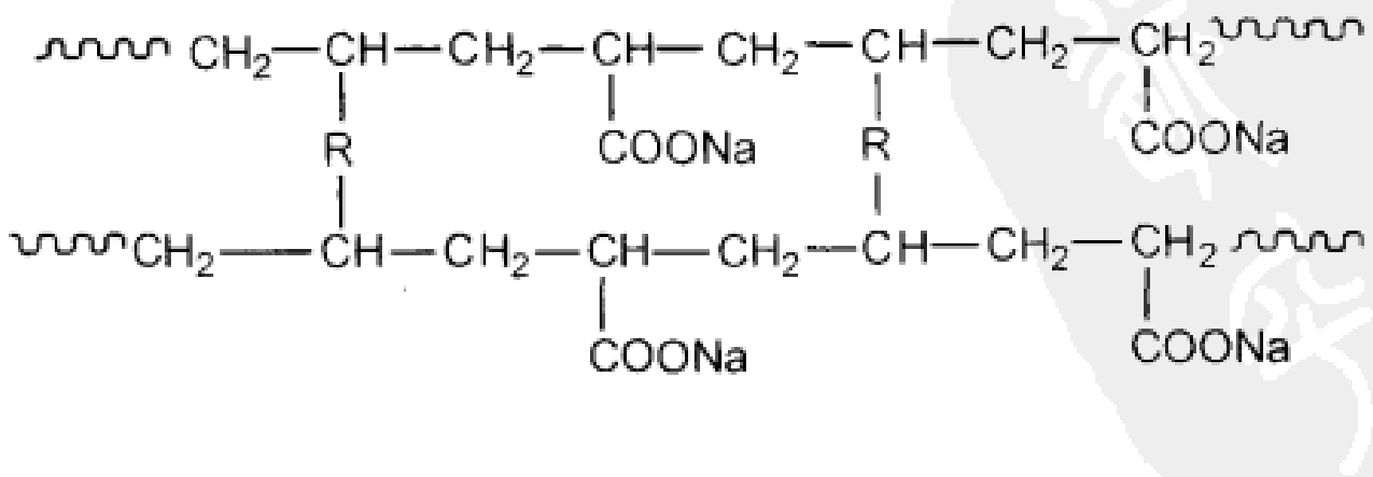
二、交联聚丙烯酸钠

1. 化学结构和制备

交联聚丙烯酸钠（cross - linked sodium polyacrylate）是以丙烯酸钠为单体，在水溶性氧化 - 还原引发体系和交联剂存在下经沉淀聚合形成的水不溶性聚合物。其化学结构及反应原理如下：

常用的聚合引发剂为过硫酸盐，交联剂为二乙烯基类化合物。聚合产物呈胶冻状或透明的弹性体。用甲醇萃取出未反应单体和低聚物，干燥后粉碎得到白色或微黄色的颗粒状粉末。目前国内生产的药用交联聚丙烯酸钠有 SDL - 400 等品种。





2. 性质

交联聚丙烯酸钠是一种高吸水性树脂材料。在水中不溶，但能迅速吸收自重数百倍的水分而溶胀。例如，表观密度 0.6 ~ 0.8g/cm³、粒径 38 ~ 200μm 的SDL - 400 在 90s 内吸水量为自重的 300 ~ 800 倍。

交联聚丙烯酸钠的吸水机制与其聚电解质性质有关。在交联的网络结构

内，羧酸基团可吸引与之配对的可动离子和水分子（图 5－1），产生很高的渗透压，结构内外的渗透压差和聚电解质对水的亲和力，促使大量水迅速进入树脂内。

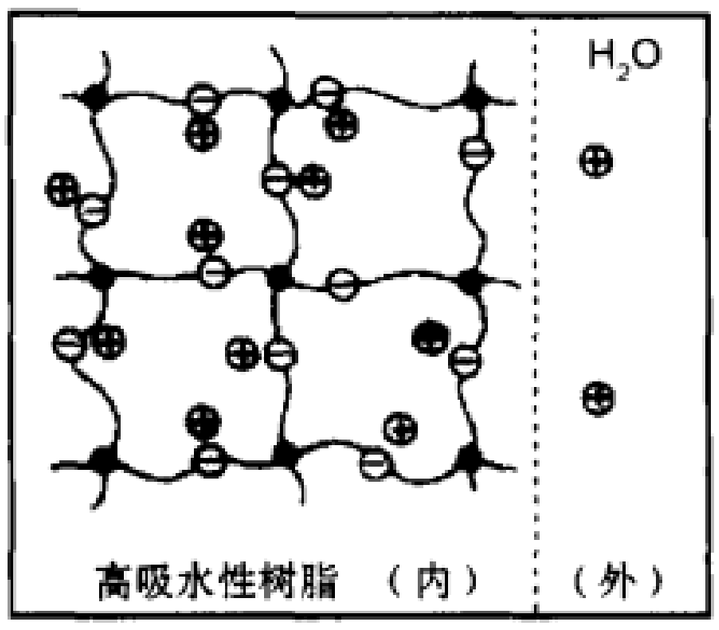


图 5－1　高吸水性树脂的离子网络

⊖—高分子电解质；⊕—可动离子；●—交联点

当树脂外部溶液中含有盐离子时，渗透压差减小，同时也抑制大分子羧酸基团解离，树脂吸水量和吸水速度均减弱。相同规格的 SDL－400 树脂对生理盐水和人工尿液的最大吸收量在 120s 内分别仅为其自重的 100 倍和 80 倍。

树脂网络结构的孔径、交联度和交联链的链长、树脂的粒度等均影响其吸水能力。

树脂吸水后具有很高的凝胶强度和弹性，即使施加一定压力，水分也不被挤出，但长时间的受热会使树脂吸水率下降。

3. 应用

本品主要用作外用软膏或乳膏的水性基质，亦是巴布剂的主要基质材料，交联聚丙烯酸钠具有保湿、增稠、皮肤浸润、胶凝等作用。在软膏中用量为 1% ~4%（水溶液或乳液量），在巴布剂中常用量为 6% 左右。此外，交联聚丙烯酸钠大量用作医用尿布、吸血巾、妇女卫生巾等一次性复合卫生材料的主要填充剂或添加剂。

4. 安全性

其安全性参见聚丙烯酸钠。

三、卡波沫

1. 化学结构和制备

卡波沫（Carbomer）是中国药典（2005 年版）二部收载的品种，也是德、日、美、英等国家药典收载的药用高分子辅料之一，包括多种类型和品种，有 Carbomer 910、934、934P、940、941、971P 和 1342 等。

卡波沫为丙烯酸键合蔗糖（或季戊四醇）的烯丙基醚的聚合物。卡波沫中丙烯酸羧酸基团含量约为 56% ~68%。

卡波沫 900 系列系在苯液、醋酸乙酯或醋酸乙酯与环己烷混合液中交联而成，如：

$$\left[CH_2-\underset{\underset{COOH}{|}}{CH}\right]_x\left[C_3H_5-OC_{12}H_{21}O_{11}\right]_y$$

卡波沫 1300 系列系将聚合物骨架用烷基甲基丙烯酸盐长链进行疏水性改进而成。

聚卡波菲（polycarbophil）是聚丙烯酸与丁二烯基二醇交联的聚合物，可用于生物黏附性材料。

2. 性质

（1）性状　卡波沫是一种白色、疏松、酸性、引湿性强、微有特异臭的粉末，通常含水量高可达2%。

（2）溶解、溶胀及其凝胶特性　卡波沫在水中可迅速溶胀，形成交联的微凝胶。卡波沫具有较弱的酸性，易与无机或有机碱反应生成树脂盐，表现为用碱中和时，其在水、醇和甘油中逐渐溶解，黏度很快增大，在低浓度时形成澄明溶液，浓度较大时形成具有一定的强度和弹性的半透明状凝胶。在乙醇中溶胀需要加入长链脂肪胺或乙氧基长链脂肪胺进行中和。在甘油中溶胀需加入水溶性的有机胺。一般情况下，中和 1g 卡波沫约消耗三乙醇胺 1.35g 或氢氧化钠 0.4g，中和后即呈水凝胶。图 5－2 是几种型号卡波沫中和时黏度随 pH 变化曲线，表明在中和开始时黏度逐渐增加，在 pH6～11 之间达到最大黏度或稠度且十分稳定，更高 pH 时黏度反而下降，这是由于过多的中和剂起了抑制解离的作用。由于卡波沫凝胶具有显著塑性流变性质，在高切变速率条件下，凝胶中和时表现的黏性也比在低切变速率条件下低得多。

卡波沫分子溶胀、溶解及黏度变化的原因在于分子中存在大量羧基。粉末状的卡波沫分子链卷曲很紧，而一旦分散于水，其分子即和水合分子链产生一定程度的伸展而溶胀，溶液黏度很低；当用碱中和时，分子中的羧基解离，长链进一步伸展，分子体积增大 1 000 倍之多，形成弥漫状结构，出现黏度很快增加的现象。

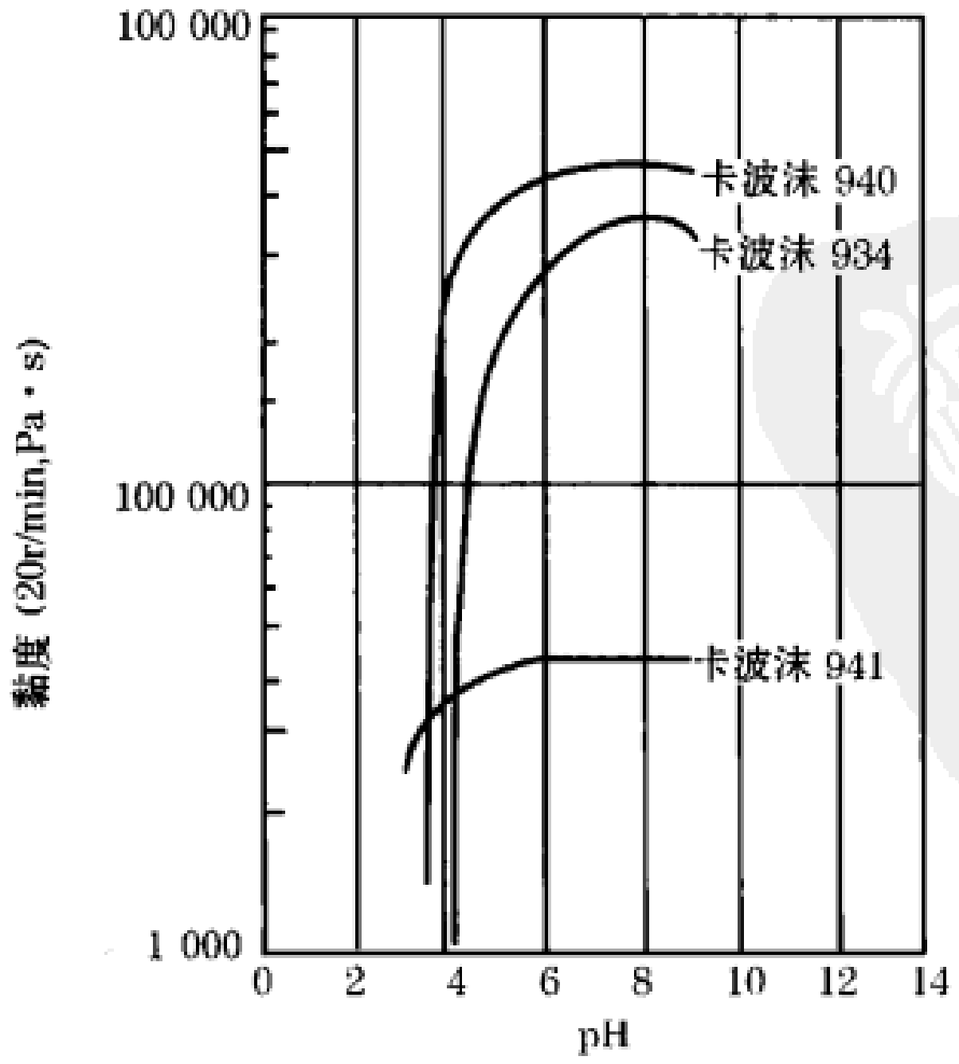


图 5－2　0.5% 卡波沫水分散液中和过程 pH 变化与黏度的关系

利用氢键结合也可实现卡波沫的溶胀与凝胶化作用，如具有5个或5个以上乙氧基的非离子型表面活性剂与其形成氢键，使卡波沫卷曲的分子张开而增稠。但有时需要数小时才能达到最大增黏效果，加热（小于70℃）可加速体系氢键形成速度。最终系统pH呈酸性，这种方法适合于对碱敏感而无法采用中和法进行包埋的药物。

（3）乳化及其稳定作用　卡波沫在乳剂系统中具有乳化和稳定双重作用：一方面是由于其分子中存在亲水与疏水部分，因而具有乳化作用，常用作乳化剂的为Carbomer 1342；另一方面它可在较大范围内调节两相黏度，大部分型号均可采用，这是卡波沫用于乳剂系统的最大优点。卡波沫部分用水溶性无机碱中和、部分用油溶性（长链）有机胺中和是发挥其稳定作用的关键。分步中和的结果形成了两种具有不同溶解性能的盐类，即可溶于水相的钠盐和可溶于油相的胺盐，它们在乳剂系统的水相和油相之间发挥桥梁作用，从而形成了化学及物理稳定性极佳的乳剂。

（4）稳定性　固态卡波沫较稳定，104℃加热2h不影响其性能，但260℃加热30min完全分解。

卡波沫宜中和后使用，中和后的聚合物凝胶在正常情况下不发生水解或氧化，反复冻熔也不致破坏；在pH5～11范围内可高压蒸汽灭菌或γ－射线照射灭菌，不分解，黏度不变；但pH过高或过低均使卡波沫黏性变差。

在长时间贮藏后，黏性略有增加，但光照下贮放黏性会有很大损失，加入抗氧剂可使反应减缓。卡波沫的水分散液中要加入防腐剂，如氯甲酚、0.18%羟苯甲酯、0.02%羟苯丙酯或0.01%硫柳汞。加入高浓度（0.1%）的某些抑菌剂如苯扎氯铵或苯甲酸钠会使凝胶黏度减小，并产生沉淀。

卡波沫粉末应保存在阴凉、干燥条件下，置于密闭的防腐容器中。含有卡波沫的制剂品宜用玻璃、塑料或加有树脂内衬的容器保存。应用铝质容器包装的制剂要求其pH<6.5，其他金属管或容器中的制剂pH>7.7，以提高卡波沫的稳定性。

3. 应用

（1）黏合剂与包衣材料　作为颗粒剂和片剂的黏合剂，常用量为0.2%～10.0%；作为包衣材料具有衣层坚固、细腻和滑润感好的特点。

（2）局部外用制剂基质　用作软膏、洗剂、乳膏剂、栓剂或亲水性凝胶剂的基质（常用量0.5%—3%），具有优良的流变学性质与增湿、润滑能力，搽于皮肤表面具有特别的细腻滑爽感，在皮肤上铺展性良好。

（3）乳化剂、增黏剂和助悬剂　卡波沫可作为乳化剂，用于外用O/W型乳剂。Carbomer1342是一种新型的高分子乳化剂，其他型号也具一定的辅助乳化剂作用（常用量0.1%～0.5%）；卡波沫还可用于内服或外用液体药剂的增黏，作为子宫颈贴的黏胶剂和鼻腔给药的微球。Carbomer 951作为增黏剂用于复乳微球的制备。

因卡波沫具有交联的网状结构，特别适合用作助悬剂（常用量0.5%～

1%），0.4% 的 Carbomer 940 的助悬效果与 2.3% CMC 或 6.0% 黄原胶相当。

（4）缓释控释材料　卡波沫的缓控释作用基于其溶胀与形成凝胶的性质。以卡波沫为骨架与以纤维素衍生物为骨架制备的水凝胶型控释制剂不同：一是 pH 可影响卡波沫骨架的松弛与膨胀，其释药性能往往与 pH 有关；二是制剂外表面水化形成与一般凝胶有所区别的凝胶层，卡波沫完全水化时，其内部的渗透压使结构破裂降低了凝胶密度，但仍能保持完整性，药物通过凝胶层以均匀的速率向外扩散，使释药呈零级或近于零级动力学过程。在用量较少时，卡波沫还具有一般阻滞剂的功能。

卡波沫树脂已研究用于制备缓释骨架微丸，在多肽制剂中用于肠蛋白酶的抑制剂。

在以卡波沫为骨架材料、阻滞剂或黏合剂的缓控释制剂时，贮藏一段时间后其释药性能可能发生变化，实际应用中必须注意。

本品可与碱性药物生成盐并形成可溶性凝胶发挥缓控释作用，特别适合于制备缓释液体制剂，如滴眼剂、滴鼻剂等，同时还可发挥掩味作用。

近年来常利用卡波沫制备黏膜黏附片剂以达到缓释效果，聚合物大分子链可以与黏膜糖蛋白大分子相互缠绕而维持长时间黏附作用。与一些水溶性纤维素衍生物配伍使用有更好的效果。

4. 安全性

卡波沫无毒、无刺激性。Carbomer 910 LD_{50} 为 10.25g/kg（大鼠口服）；Carbomer 934 LD_{50} 分别为 2.5g/kg（豚鼠口服），4.1g/kg（大鼠口服），4.6g/kg（小鼠口服）；Carbomer 934P LD_{50} 分别为 2.5g/kg（豚鼠口服），2.5g/kg（大鼠口服），4.6g/kg（小鼠口服），0.04g/kg（小鼠腹腔注射），0.07g/kg（小鼠静脉注射）；Carbomer 940 的各项 LD_{50} 分别与 Carbomer 934P 相同；Carbomer 941 $LD_{50} > 1g/kg$（大鼠口服）。

卡波沫干粉对眼、黏膜及呼吸道有刺激性。与眼接触时，需要用盐水冲洗。

本品已收载于 FDA 的《非活性组分指南》，可用于口服混悬剂和片剂，眼用制剂，直肠制剂和局部用制剂。只有标有“P”的产品才能用于口服及黏膜用制剂。

四、聚丙烯酸树脂与聚甲基丙烯酸铵酯

（一）聚丙烯酸树脂

1. 化学结构和制备

（1）化学结构　聚丙烯酸树脂（polymethacrylates）是甲基丙烯酸二甲氨基乙酯、甲基丙烯酸、甲基丙烯酸酯等单体按不同比例共聚而成的一大类聚合物，国产的有丙烯酸树脂Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ型等（表5-1，表5-2），其中丙烯酸树脂Ⅱ，Ⅲ和Ⅳ已载入中国药典（2005 年版）二部，结构式见图5-3，图5-4。

表 5-1　甲基丙烯酸共聚物

共聚单体（$n_1:n_2$）	M_W	R_1	R_2	国产树脂名	德国树脂（Rohm 药厂[b]）	黏度（mPa·s）
甲基丙烯酸-丙烯酸丁酯[a]（1∶1）	2.5×10^5	H	C_4H_9	肠溶型Ⅰ号丙烯酸树脂胶乳液	Eudragit L30D-55	≤50
甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯（1∶1）	1.35×10^5	CH_3	CH_3	肠溶型Ⅱ号丙烯酸树脂	Eudragit L100	50~200
甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯（1∶2）	1.35×10^5	CH_3	CH_3	肠溶型Ⅲ号丙烯酸树脂胶乳液	Eudragit S100	50~200

a. 国外产品为甲基丙烯酸-丙烯酸乙丁酯共聚物；b. Rohm 药厂已被德国 Deggussa 公司合并。

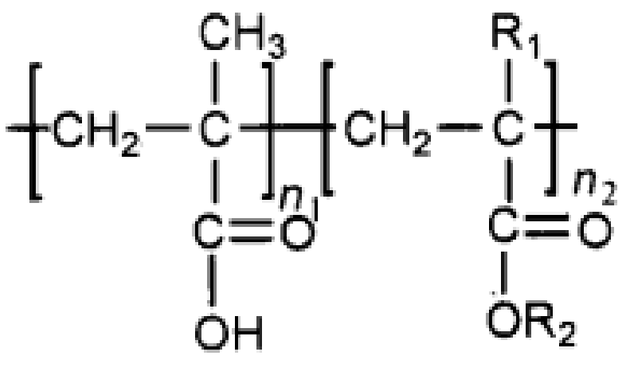


图 5-3　甲基丙烯酸共聚物结构式

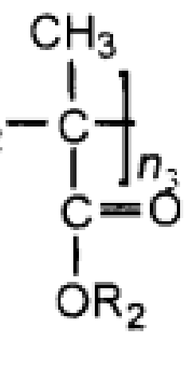


图 5-4　甲基丙烯酸酯共聚物结构式

表 5-2　甲基丙烯酸酯共聚物

共聚单体（$n_1:n_2:n_3$）	M_W	R_1	R_2	国产树脂名	德国树脂（Rohm 药厂）品名	黏度（mPa·s）
丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸甲酯[a]（2∶1）	8.0×10^5	C_4H_9	-	胃崩型丙烯酸树脂胶乳液[b]	Eudragit NE30D	
丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸二甲胺基乙酯（1∶2∶1）	1.5×10^5	C_4H_9	$C_2H_5N(CH_3)_2$	胃崩型Ⅳ号[b]丙烯酸树脂	Eudragit E100	3~12
丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯（1∶2∶0.2）	1.5×10^5	C_2H_5	$C_2H_5N(CH_3)_3^+Cl^-$	聚甲丙烯酸铵酯Ⅰ（中国药典比例为30∶60∶10）	Eudragit RL100	≤15
丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯（1∶2∶0.1）	1.5×10^5	C_2H_5	$C_2H_5N(CH_3)_3^+Cl^-$	聚甲丙烯酸铵酯Ⅱ（中国药典比例为30∶65∶5）	Eudragit RS100	≤15

a. 国际市场商品为含丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯的胶乳液（水分散体）；b. 本品为非 pH 控制型甲基丙烯酸酯共聚物，结构中不含其他功能基团，不含增塑剂，具有膨胀性及渗透性，适于制备骨架片应用或缓释片包衣。

国产丙烯酸树脂Ⅰ号为甲基丙烯酸与丙烯酸乙酯的比例为 1∶1（2005 年

版已不收载）；Ⅱ号甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯以 1∶1 的比例共聚而得；Ⅲ型则是两者的比例不同，为 35∶65；丙烯酸树脂Ⅳ号为甲基丙烯酸二甲胺基乙酯与甲基丙烯酸酯类的共聚物。Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ号树脂为肠溶型，而Ⅳ号则为胃溶型。

USP/NF 中收载了 3 个聚丙烯酸树脂品，EP 中收载了 4 种。德国 Rohm 公司生产的聚丙烯酸树脂商品名为 Eudragit。(1)

（2）制备　甲基丙烯酸、甲基丙烯酸酯和丙烯酸酯等单体在光、热、辐射线或引发剂条件下均容易共聚，反应中有大量热放出。在药用树脂的生产中，一般是用过硫酸盐引发，视最终成品要求，分别采用乳液聚合、溶液聚合和本体聚合等制备。肠溶型Ⅱ、Ⅲ号树脂和胃溶型Ⅳ号树脂用溶液聚合制备。渗透型树脂 Eudragit RL 100 和 RS 100 用本体聚合制备。

2. 性质

（1）性状与溶解性　不同型号的丙烯酸树脂可能为粉末、水分散体或有机溶剂溶液。国产丙烯酸Ⅱ、Ⅲ号树脂为白色条状物或粉末，Ⅳ号树脂为具有特殊臭味的淡黄色粒状或片状固体。

最近的欧州药典和 USP/NF 均规定了各种聚丙烯酸树脂中的单体限量。

国产丙烯酸Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ号树脂均可溶于温乙醇中，不溶于水，Ⅳ号树脂溶于甲醇、乙醇、丙酮、醋酸乙酯、二氯甲烷或 1mol/L 的盐酸溶液中。

---

(1)以下是不同型号的商品名：

Eudragit E 是阳离子型的甲基丙烯酸二甲氨基乙酯和其他两种中性甲基丙烯酸酯的共聚物，为胃溶型。

Eudragit L 和 S 型是阴离子型的甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯的共聚物，L 型中酸和酯的比例为 1∶1，S 型中则约为 1∶2。Eudragit L 和 S 型为肠溶型。

Eudragit RL 和 RS 是含季铵的甲基丙烯酸酯与丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚而得，Eudragit RL（A）含 10% 季铵基团，Eudragit RS（B）则含 5% 季铵基团；Eudragit RL 为高渗透性，而 Eudragit RS 型则为低渗透性。

Eastacyl 30D、Kollicoat MAE 30D、Kollicoat MAE 30DP 均为甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的阴离子型聚合物，为肠溶型。

Eudragit NE 30D 是中性的丙烯酸酯共聚物，不溶于水，中等渗透性，塑性较好，易成膜，无需添加增塑剂。

Eudragit L 30D－55 是甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物的水分散体。

Eudragit RL 30D 和 Eudragit RS 30D 是低含量季铵基团的丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物的水分散体。

商品名中的“PO”表示供应形式为细粉；“P”表示加入苯二甲酸二丁酯增塑剂；“D”表示为水分散体，如 Eudragit L 30D、Eudragit RS 30D、Eudragit NE 30D、Eudragit L 30D－55 等。Eudragit L100－55 及 Eudragit L 30D－55 中的最后的两位数字 55 表示 pH 在 5.5 以上溶解，可重分散为水胶乳。Eudragit 后面的前两位数字代表共聚物的含量，如 Eudragit L 30D 中的 30 代表共聚物的含量为 30%，含量在 95% 以上的在商品名中都表示为 100。如 Eudragit L100－55、Eudragit RL100 中共聚物的含量分别为 95% 和 97%，具体的共聚物含量见表 5－3。

Eudragit 型丙烯酸树脂均可溶于丙酮和异丙醇（60：40）的混合溶剂中。不同的型号在不同的 pH 下溶解，见表 5－3。

表 5－3　聚丙烯酸树脂商品的溶解性与应用

型号	共聚物含量（%）	溶剂或稀释剂	溶解性	商品形式	应用
Eudragit E 12.5	12.5	丙酮、乙醇	pH5 胃液中溶解	有机溶液	薄膜衣
Eudragit E 100	98	丙酮、乙醇	pH5 胃液中溶解	颗粒	薄膜衣
Eudragit L 12.5P	12.5	丙酮、乙醇	pH6 肠液中溶解	有机溶液	肠溶衣
Eudragit L 12.5	12.5	丙酮、乙醇	pH6 肠液中溶解	有机溶液	肠溶衣
Eudragit L 100	95	丙酮、乙醇	pH6 肠液中溶解	粉末	肠溶衣
Eudragit L 100－55	95	丙酮、乙醇	pH5.5 肠液中溶解	粉末	肠溶衣
Eudragit L 30D－55	30	水	pH5.5 肠液中溶解	水分散体	肠溶衣
Eudragit S 12.5P	12.5	丙酮、乙醇	pH7 肠液中溶解	有机溶液	肠溶衣
Eudragit S 12.5	12.5	丙酮、乙醇	pH7 肠液中溶解	有机溶液	肠溶衣
Eudragit S 100	95	丙酮、乙醇	pH7 肠液中溶解	粉末	肠溶衣
Eudragit RL 12.5	12.5	丙酮、乙醇	高渗透性	有机溶液	缓控释
Eudragit RL 100	97	丙酮、乙醇	高渗透性	颗粒	缓控释
Eudragit RL PO	97	丙酮、乙醇	高渗透性	粉末	缓控释
Eudragit RL 30D	30	水	高渗透性	水分散体	缓控释
Eudragit RS 12.5	12.5	丙酮、乙醇	低渗透性	有机溶液	缓控释
Eudragit RS 100	97	丙酮、乙醇	低渗透性	颗粒	缓控释
Eudragit RS PO	97	丙酮、乙醇	低渗透性	粉末	缓控释
Eudragit RS 30D	30	水	低渗透性	水分散体	缓控释
Eudragit NE 30D	30 或 40	水	可溶胀，可渗透	水分散体	缓控释
Eastacryl 30D	30	水	pH5.5 肠液中溶解	水分散体	肠溶衣
Kollicoat 30D	30	水	pH5.5 肠液中溶解	水分散体	肠溶衣
Kollicoat 30DP	30	水	pH5.5 肠液中溶解	水分散体	肠溶衣

肠溶型树脂作为阴离子聚合物，结构中的羧酸基团在酸性环境不发生解离，大分子保持卷曲状态。当溶液 pH 升高时，羧酸基团解离，卷曲分子伸展而发生溶剂化，溶解速度加快。分子中羧基比例越大，则需在 pH 更高的溶液中溶解。几种肠溶型树脂混合使用，其溶解 pH 决定于混合比例并介于各自溶解 pH 之间。

胃崩型树脂和渗透型树脂在酸性和碱性环境中均不发生溶解。胃溶型树脂在胃酸环境溶解取决于其叔胺碱性基团。

（2）玻璃化转变温度（T_g）　丙烯酸树脂的玻璃化转变温度由其所含的取代基的柔性所决定。肠溶型甲基丙烯酸－甲基丙烯酸甲酯共聚物（肠溶型Ⅱ、Ⅲ号树脂）由于结构中 α－位置的甲基使大分子链段运动受阻，各个链段之间保持稳定的平衡状态，呈现较强刚性，使得 T_g 较高，在 160℃以上可以成膜，但成膜脆性大。丙烯酸酯则可起内增塑作用，链段的运动相对容易，呈现螺旋状结构，破坏了链段的稳定平衡，大分子的柔性增强，因此胃崩型丙烯酸树脂的 T_g 低达 －8℃，更容易成膜。渗透型丙烯酸树脂的 T_g 介于二者之间，约在 55℃左右。当丙烯酸酯的碳链越长并且不含支链时，树脂的柔性越大。含有丙烯酸丁酯的树脂较含丙烯酸乙酯或甲酯的树脂具有更好的成膜性。

在实际应用时，含丙烯酸酯比例较大的胃崩型树脂和胃溶型树脂一般可

以不加或只需加很少量的增塑剂即可用于薄膜衣制备；例如，渗透型树脂一般添加10%以下增塑剂，T_g可下降至20%～30%。不含丙烯酸酯的肠溶型树脂，用于包衣时需要较大比例的增塑剂，最大量可达40%，常用的增塑剂有三醋酸甘油酯、聚乙二醇、蓖麻油、邻苯二甲酸二丁酯以及泊洛沙姆等，亦可与胃崩型树脂合用。

（3）最低成膜温度　最低成膜温度（minimum film－forming temperature，MFT）指树脂胶乳液在梯度加热干燥条件下形成连续性均匀而无裂纹薄膜的最低温度限，测定法详见：ISO 2115：1996（E）。在MFT以下，聚合物粒子不能发生熔合变形成膜。在含有丙烯酸酯的树脂中，丙烯酸酯比例越高，MFT越低。

MFT太高的树脂不适合薄膜包衣，一般而言，使包衣树脂的MFT降低至15～25℃对薄膜衣形成较为有利。对于肠溶型Ⅱ、Ⅲ号树脂，加入一定量增塑剂是必要的。增塑剂的种类对树脂MFT的影响很不相同。研究表明，一些较为疏水的增塑剂反而升高肠溶型Ⅰ号树脂的MFT值，而亲水性增塑剂有较好的降低MFT作用，MFT降低的程度与增塑剂用量成正比。

将MFT较低的树脂乳液与MFT较高的树脂乳液合用亦有利于后者成膜。

（4）机械性质　除胃崩型树脂和一些型号的肠溶型树脂外，其他树脂很少能制备成具有一定拉伸强度及柔性的独立薄膜。丙烯酸树脂能够在药片上形成薄膜衣主要依赖于分子中酯基与药片表面分子带电负性原子形成氢键、分子链对药片隙缝的渗透以及包衣液中其他成分的吸附。聚合物中酯基碳链越长，分子聚合度越大，薄膜衣对药片的黏附性就越强，薄膜具有更大的拉伸强度和断裂伸长。不同性质的树脂混合应用以及加入适宜增塑剂均能改善薄膜的机械性能。

（5）渗透性　虽然含季铵基团的渗透型树脂在水中不溶，但季铵盐基具有很强的亲水性，使其具有一定的水渗透溶胀性质。季铵基团比例越高，渗透性越大，故渗透型树脂分为高渗型和低渗型两类。二者混合使用，可以调节渗透性。

胃崩型树脂结构中的酯链侧基，具有一定疏水性，渗透性很小，单独应用在胃肠液中既不溶解也不崩解，必须添加适量亲水性物质，如糖粉、淀粉等，使树脂成膜时形成孔隙，利于水分渗入。

在纯水和稀酸溶液中，肠溶型树脂不溶解且对水分子的渗透有一定的抵抗作用，适合用作隔离层以阻滞水分或潮湿空气的渗透。胃溶型树脂对非酸性溶液和潮湿空气亦有类似阻隔性能。

3. 应用

（1）包衣材料　丙烯酸树脂主要用作口服片剂和胶囊的薄膜包衣材料。胃溶型树脂薄膜包衣有利于药品防潮、避光、掩色和掩味，如国产Ⅳ号树脂（Eudragit E型）；肠溶型树脂主要用于那些易受胃酸破坏或胃刺激性较大药物的包衣，也可以作为防水隔离层使用，如国产Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ号树脂、Eudragit L

和S型、Eastacryl和Kollicoat型可作为肠溶衣材料；单纯渗透型树脂或与其他类型树脂复合运用可控制药物释放速度。胃崩型树脂亦有类似应用，但在加入水溶性添加剂后亦可起胃溶型树脂作用。

树脂胶乳液可以直接用于薄膜包衣，亦可用水稀释至适宜浓度使用［如10%（*W/V*）固含量］；干燥树脂一般以75%（*V/V*）以上乙醇或其他适宜溶剂（如丙酮，醇类）溶解成3%～6%（*W/V*）固含量溶液使用。胶乳液和溶液中均可添加适量滑石粉、钛白粉、糖粉等材料以利于衣膜形成。以树脂干品计算，按片剂直径大小，增重量约2～8mg/片。

（2）用作缓控释制剂的骨架材料　丙烯酸树脂广泛用于缓控释制剂中。作为缓控释制剂的骨架材料，用量可达5%～20%；用于直接压片，用量可高达10%～50%。粉末状丙烯酸树脂可用湿颗粒法制成适宜的剂型，更多的则是采用溶剂法将药物及其他调节药物释放性能的低熔点物料（如硬脂酸、PEG 6000等）制成固体分散体，这样一方面可在药物粒子表面形成控释衣膜，提高制剂释放均匀性，同时运用低温粉碎技术又可解决低熔点物料的粉碎问题。

Eudragit RL、RS型作为薄膜衣材料用于膜控制剂中。

聚丙烯酸树脂亦用于制备微囊、用作经皮吸收系统骨架、压敏胶及直肠用凝胶剂等。

有关国外聚丙烯酸树脂商品的应用见表5－3。

4. 安全性

丙烯酸树脂是一类无毒、无刺激性的药用高分子材料，已载入FDA的《非活性组分指南》。LD_{50}为6～28g/kg（大鼠、家兔和狗），动物慢性毒性试验亦未发现组织及器官的毒性反应。虽然聚合物制备使用的各种单体的毒性很低，如甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸、丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸二甲胺基乙酯等的大鼠口服LD_{50}分别为7.9、2.2、1.02、7.6g/kg，但容易口服吸收，故树脂中残留单体总量仍应控制在0.1%以下，最大不得超过0.3%。

（二）聚甲丙烯酸铵酯

1. 化学结构和制备

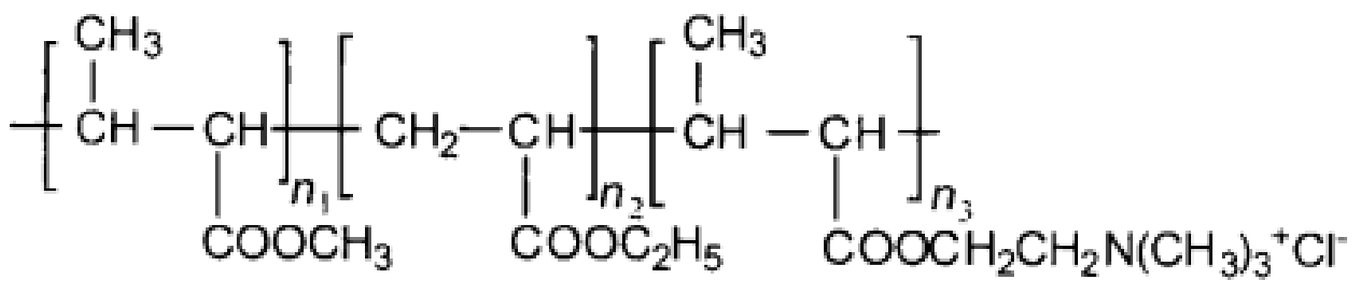
聚甲丙烯酸铵酯（methacrylic acid copolymer）为甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯与甲基丙烯酸氯化三甲铵基乙酯共聚而成。国产有聚甲丙烯酸铵酯I与II，单体的比例分别为60∶30∶10和65∶30∶5，收载入中国药典（2005年版）二部，结构式见图5－5。

2. 性质

聚甲丙烯酸铵酯为半透明或透明的形状大小不一的类白色固体。I型溶于沸水和丙酮，不溶于异丙醇；II型略溶于丙酮，不溶于沸水和异丙醇。

3. 应用

用作控释制剂包衣材料或控释骨架材料。



$n_1 : n_2 : n_3 = 60 : 30 : 10$ Ⅰ型

$n_1 : n_2 : n_3 = 60 : 30 : 10$ Ⅱ型

图 5-5 聚甲丙烯酸铵酯结构式

4. 安全性

同聚丙烯酸树脂。

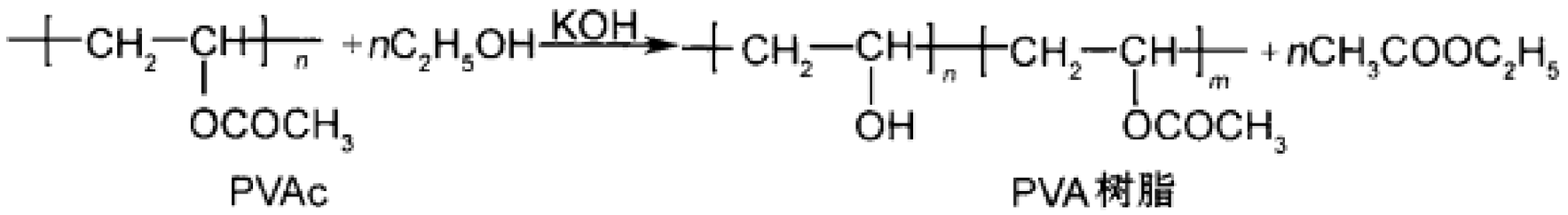
第二节 乙烯基类均聚物和共聚物

一、聚乙烯醇树脂和聚醋酸乙烯酞酸酯

（一）聚乙烯醇树脂

1. 化学结构和制备

聚乙烯醇（polyvinyl alcohol，PVA）是一种水溶性合成树脂，它不能由乙烯醇单体聚合而成，因为乙烯醇极不稳定，不存在乙烯醇单体。聚乙烯醇是由聚醋酸乙烯（polyvinyl acetate，PVAc）醇解制备得到，碱催化醇解的反应式如下：



PVAc　　PVA树脂

也可以用酸催化醇解聚醋酸乙烯，但以碱催化的醇解产物稳定、易纯化、色泽好。

聚乙烯醇通常由聚醋酸乙烯在甲醇、乙醇或乙酸甲酯等溶剂中进行醇解制得。聚醋酸乙烯醇解的百分率称为醇解度。醇解度为 98% ~100% 的称为完全醇解聚乙烯醇。美国 NF 规定药用聚乙烯醇醇解度为 85% ~89%。

中国药典（2005 年版）中的聚乙烯醇树脂定义的分子式为 $(CH_2CHOH)_n(CH_2CHOCOCH_3)_m$，其中 $m+n$ 定义为平均聚合度。日本 JPE 收载品种为部分水解聚乙烯醇和全水解聚乙烯醇两种。《药用辅料手册》中收载的药用聚乙烯醇相对分子质量在 20 000 ~200 000，定义 n 为聚合度，n 为 500 ~5000，国外市场有高黏度（相对分子质量为 180 000 ~200 000）、中等黏度（相对分子质量为 110 000 ~130 000）及低黏度（相对分子质量为16 000 ~

20 000）的不同产品。

我国北京石油化工有限公司有机化工厂已有药用级聚乙烯醇（PVA 04－86）生产，市售工业规格分别表示为 PVA 05－88 和 PVA 17－88 等，前一组数字乘 100 为聚合度，后一组数字为醇解度。各国的聚乙烯醇规格很多，表示方法各不相同。

2. 性质

聚乙烯醇是白色至奶油色的无臭颗粒状粉末，25℃时的相对密度为 1.19～1.31。聚乙烯醇的物理性质和化学性质与其醇解度、聚合度以及结构中的羟基有很大关系。

（1）溶解性　聚乙烯醇的亲水性极强，可溶于热水或冷水中。聚乙烯醇在水中的溶解性与其相对分子质量和醇解度有关。相对分子质量越大，结晶性越强，水溶性越差，但水溶液的黏度相应增加。醇解度是影响溶解性的主要因素。醇解度为 87%～89% 的产品水溶性最好，在冷水和热水中均很快溶解。醇解度更高的产品，一般需要加热到 60～70℃才能溶解；醇解度越高，溶解所需的温度越高，醇解度为 99% 以上的聚乙烯醇只溶于 95℃的热水。醇解度为 75%～80% 的产品不溶于热水，只溶于冷水；随着醇解度进一步下降，分子中乙酰基含量增大，水溶性下降，醇解度在 50% 以下的产品则不再溶于水。

聚乙烯醇在酯、醚、酮、烃及高级醇中微溶或不溶，但醇解度低的产品在有机溶剂中的溶解度增加。在一些低级醇和多元醇中加热能够溶解。例如，在 120～150℃时溶于甘油，但冷后即成冻胶。这类溶剂包括乙二醇、三乙醇胺、二甲基亚砜和低相对分子质量聚乙二醇等。

聚乙烯醇可溶于水和乙醇的混合溶剂，允许加入的乙醇量与聚乙烯醇的醇解度有关。用水溶解时，先将产品混悬于温水中，然后在 85～95℃时搅拌使其全部溶解。如图 5－6 所示，醇解度下降，需加入较多的乙醇以帮助溶解。醇解度在 88% 以上的聚乙烯醇，溶剂最大含醇量约在 40%～60%（*W*/*W*），含醇量继续增加则转而不溶。

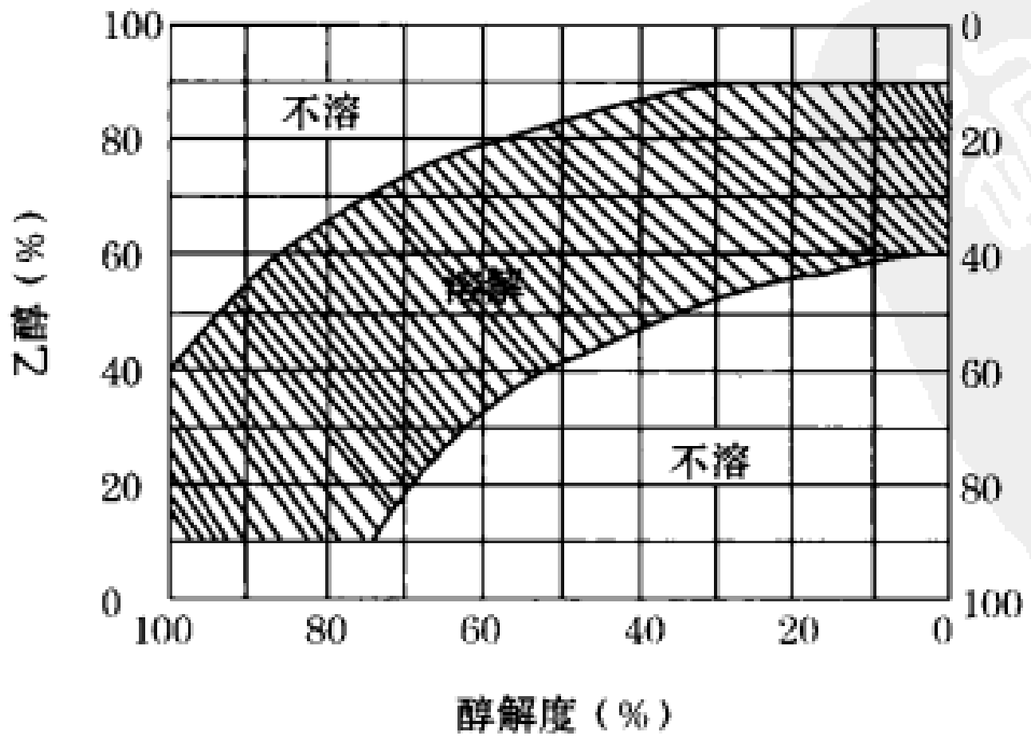


图 5－6　聚乙烯醇在乙醇－水混合溶剂中的溶解性

（2）水溶液性质及其混溶性　聚乙烯醇水溶液与大多数聚合物溶液一样为非牛顿流体，黏度随聚乙烯醇浓度增加而急剧上升，温度升高则黏度下降。当水溶液浓度很低（<0.5%）以及低剪切速率时（$<400s^{-1}$），可视为牛顿流体，测得聚乙烯醇的特性黏数［η］与其相对分子质量（$\overline{M}_n$）的关系为：

$$[\eta]_{30℃} = 6.67 \times 10^{-4} \times \overline{M}_n^{0.46}$$

较高浓度（7%～20%）的聚乙烯醇溶液，在30℃以下贮放过程中黏度逐渐升高，温度越低、浓度越高，这种变化越明显。这可能是由聚乙烯醇凝胶化引起，高醇解度产品的凝胶化过程比醇解度88%的产品更显著。

聚乙烯醇水溶液具有一定的表面活性。醇解度越低，残存的乙酰基越多，表面张力越低，乳化能力却相对较强（图5-7）。

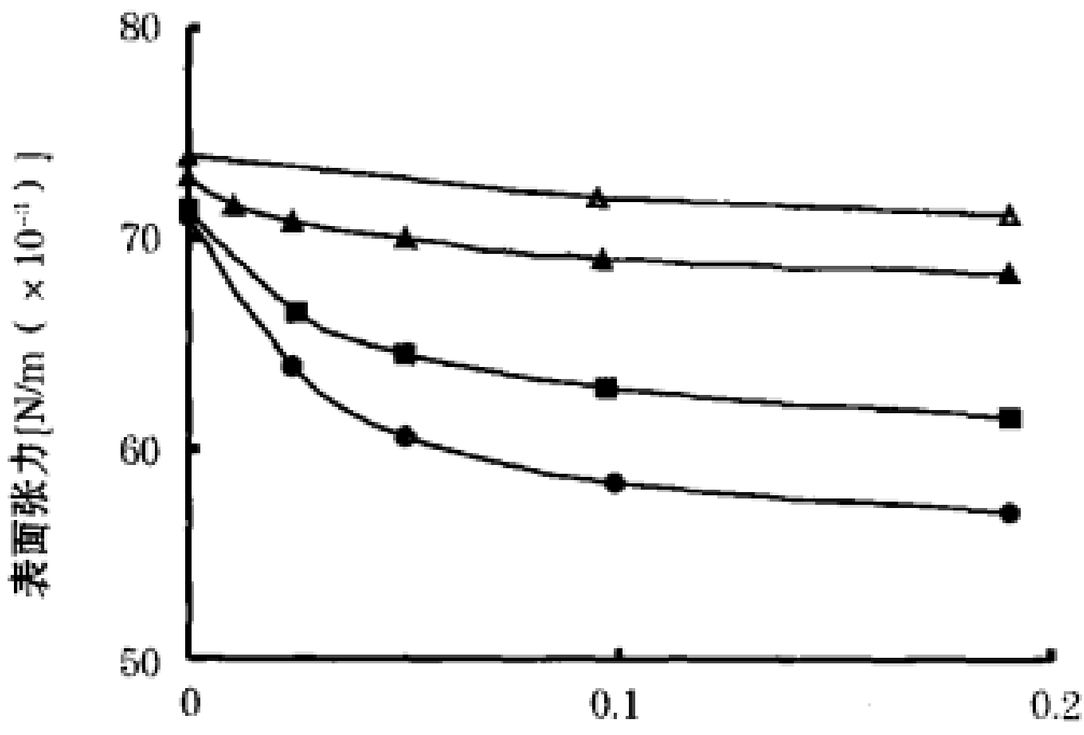


图5-7　各种PVA溶液的表面张力

—△—完全醇解；—▲—醇解度95.2%；—■—醇解度89.7%；—●—醇解度83.5%

聚乙烯醇具有良好的成膜性能。用10%～30%聚乙烯醇水溶液涂布在光洁平板上，俟水分蒸发后即得具有优良力学性能的无色透明薄膜，加入甘油、多元醇等增塑剂可进一步改善膜的柔性、韧性及保湿率。聚乙烯醇膜有一定的吸湿性；但其连续膜或涂层对氧气、二氧化碳等有很好的隔气性。聚乙烯醇膜可耐受动物油、植物油和石油烃的作用。

聚乙烯醇水溶液可与许多水溶性聚合物混合，但与阿拉伯胶和海藻酸钠等混合时，在放置后可能由于配比不当而出现分离倾向。聚乙烯醇水溶液与大多数无机盐有配伍禁忌，低浓度氢氧化钠、碳酸钙、硫酸钠和硫酸钾、氢氧化铜等也可使聚乙烯醇从溶液中析出，但可与大多数无机酸混合。各种盐使聚乙烯醇析出的能力依次为：

阴离子　$SO_4^{2-} > CO_3^{2-} > PO_4^{3-} \geqslant Cl^-$，$NO_3^-$

阳离子　$K^+ > Na^+ > NH_4^+ \geqslant Li^+$

硼砂或硼酸水溶液与聚乙烯醇水溶液混合时发生不可逆的凝胶化现象。醇解度越大，凝胶化需要的硼砂或硼酸用量越大。这种凝胶是聚乙烯醇与硼

砂形成的水不溶性络合物。其他一些多价金属盐（如重铬酸盐、高锰酸钾以及二醛、二酚、二甲基脲等）均可使聚乙烯醇水溶液转变成不溶性凝胶。据报道，在低温（＜－20℃）下反复冷冻高聚合度的聚乙烯醇水溶液亦可使之形成物理交联的不溶性凝胶。

PVA 可与其他聚合物（如聚丙烯酸、聚乙二醇等）混合亦可形成凝胶，形成的凝胶兼具两种聚合物的性质，如 pH 敏感性等。

（3）黏度　20℃时，4%（*W/V*）聚乙烯醇水溶液的黏度分别为：40.0～65.0mPa·s（高黏度级），21.0～33.0mPa·s（中等黏度级），4.0～7.0mPa·s（低黏度级）。

（4）化学性质　聚乙烯醇是结晶性聚合物，玻璃化转变温度约 85℃，在 100℃开始缓缓脱水，180～190℃熔融（部分醇解级别）。干燥及高温脱水时发生分子内和分子间醚化反应，同时伴有结晶度增加、水溶性下降以及色泽变化。

聚乙烯醇在化学结构上可以看成是在交替相隔碳原子上带有羟基的多元醇，因此可以发生羟基的化学反应，如醚化、酯化和缩醛化等。与环氧乙烷、丙烯腈、各种无机酸和有机酸等均可反应制得水溶性大分子醚或酯，但与各种饱和醛或不饱和醛反应，大多形成不溶性交联聚合物。

3. 应用

聚乙烯醇可作为口服片剂、局部用制剂、经皮给药制剂及阴道制剂等的辅料。

聚乙烯醇是一种良好的成膜和凝胶材料，广泛用于凝胶剂、透皮制剂、涂膜剂、膜剂中。聚乙烯醇作为外用避孕凝胶剂或膜剂的主要凝胶材料或膜材的原因在于其优良的水溶性可使杀精剂迅速分散。聚乙烯醇还可用于制备透皮吸收膜剂以及水凝胶压敏胶。聚乙烯醇用于经皮吸收系统时，一方面药物易于释放并与皮肤或病灶紧密接触，另一方面水凝胶基质可增加皮肤角质层的水合程度，促进药物的皮肤渗透，提高疗效。

聚乙烯醇可应用于巴布剂中，主要作为巴布膏剂的基质，既可作黏着剂，起增强巴布膏剂膏体的内聚力和黏弹性的作用；也可作巴布膏剂的骨架材料，承载药物，防止药物逸散。

聚乙烯醇是较理想的助悬剂及增稠剂、增黏剂，最大用量为 10%。在各种眼用制剂，如滴眼液、人工泪液及隐形眼镜护理液产品中，常用浓度为 0.25%～3.0%，具润滑剂和保护剂作用，可显著延长药物与眼组织的接触时间。与一些表面活性剂合用时，聚乙烯醇还具辅助增溶、乳化及稳定作用，常用量 0.5%～1%。

在糊剂、软膏剂以及面霜、面膜、发型胶等众多化妆品中，聚乙烯醇具有增稠、增黏及在皮肤、毛发表面成膜等作用，一般常用浓度为 2.5%，最大用量为 7%。

聚乙烯醇还可作为片剂黏合剂和缓释控释骨架材料应用。近年来，利用热、反复冷冻以及醛化等交联手段制备不溶性 PVA 凝胶，在药物控制释放、

经皮吸收等方面得到了应用。

聚乙烯醇还可用于制备微球，作为医用吸附剂的载体和缓释、控释药物的载体。

此外，通过聚乙烯醇中—OH 的反应活性，可以将药物分子通过共价键或离子键结合到聚乙烯醇的侧基上，制得高分子－药物结合物，从而降低药物的毒副作用，并控制药物释放。

4. 安全性

聚乙烯醇一般为无毒材料，浓度高达 10% 时对皮肤和眼睛无刺激性，是一种安全的外用辅料；化妆品中可用浓度高达 7% 的聚乙烯醇。

口服聚乙烯醇在胃肠道吸收甚少，长期口服未见肝、肾损害，小鼠口服的 LD_{50} 为 14.7g/kg；大鼠口服的 LD_{50} > 20g/kg。大鼠皮下注射 5%（*W/V*）的聚乙烯醇水溶液后引起器官和组织的浸润及贫血，其中一些规格的聚乙烯醇还引起高血压和其他病变。

（二）聚醋酸乙烯酞酸酯

1. 化学结构和制备

聚醋酸乙烯酞酸酯（polyvinyl acetate phthalate，PVAP）是 PVA 的衍生物，国外已有商品出售，已是美国 NF 的收载品种。其制法是通过 PVA 与醋酸和酞酸酐反应而成。NF 规定酞酰基总含量为 55% ~62%（只按一个游离酸的无水物计）。

聚醋酸乙烯酞酸酯是邻苯二甲酸酐和部分水解的聚醋酸乙烯酯的反应产物，见图 5－8。

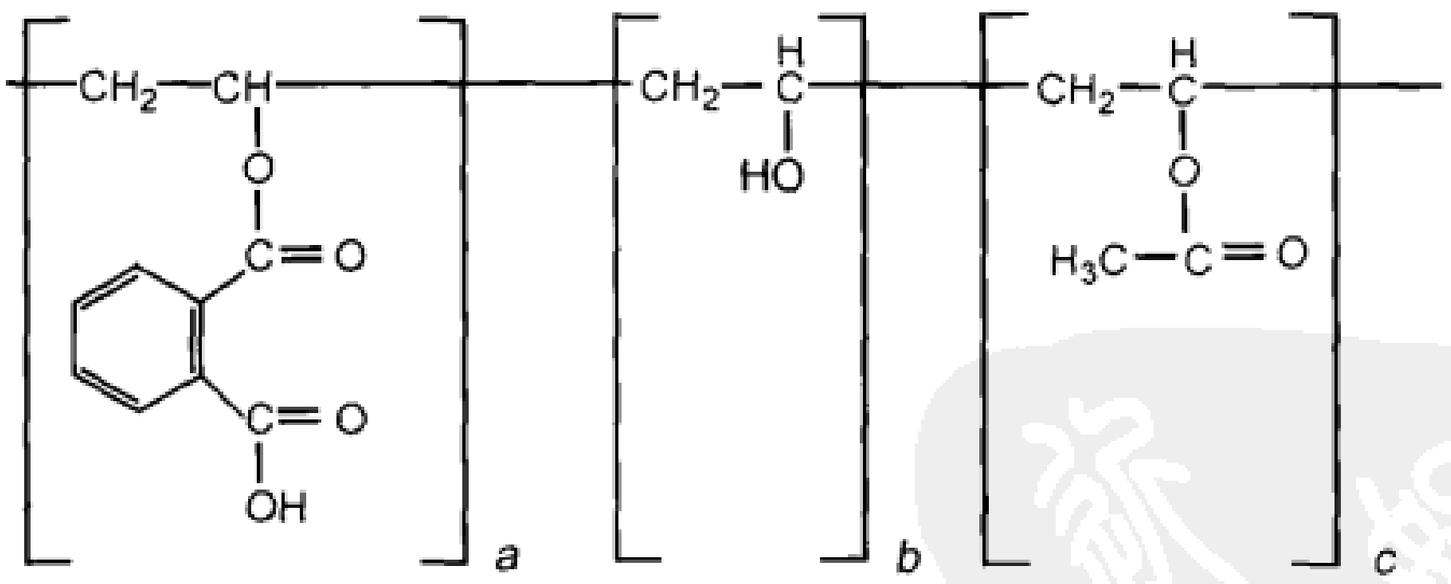


图 5－8　聚醋酸乙烯酞酸酯结构式

a 随 *b* 的摩尔百分数变化，取决于邻羧苯甲酰基的含量。乙酰基含量 *c* 保持不变，取决于起始物质。

2. 性质

聚醋酸乙烯酞酸酯为自由流动的白色至类白色，微有醋臭的无定形粉末。相对分子质量约为 47 000 ~60 700，水分含量约为 2.20% ~3.74%，密度约为 1.31 ~1.37g/cm^3。

聚醋酸乙烯酞酸酯的玻璃化转变温度为 42.5℃，随着增塑剂邻苯二甲酸

二乙酯的加入量增大，玻璃化转变温度降低。

溶解度：在乙醇（1∶4）和甲醇（1∶2）中可溶；在丙酮和异丙醇中微溶；在三氯甲烷、二氯甲烷和水中实际上不溶。在缓冲溶液中，当 pH 小于 5 时，聚醋酸乙烯酞酸酯（200mg/l）不溶，当 pH 大于 5 时可溶。聚醋酸乙烯酞酸酯的溶解度对 pH 有敏锐的响应性，这种响应性发生在 pH 4.5～5.0，这比用作肠溶包衣的大多数其他聚合物都低。聚醋酸乙烯酞酸酯的溶解度也受离子强度的影响。

动力黏度：聚醋酸乙烯酞酸酯：甲醇（1∶1）溶液的黏度为 5 000mPa·s。在甲醇－二氯甲烷体系中，随着甲醇浓度的增加，聚醋酸乙烯酞酸酯黏度增加。

3. 应用

聚醋酸乙烯酞酸酯为黏度调节剂，在制剂中用作产品的肠溶包衣和糖衣片片芯的隔离层包衣。聚醋酸乙烯酞酸酯能够产生坚实的膜，在包衣过程中不发生黏着现象。

聚醋酸乙烯酞酸酯包衣处方中常常加入增塑剂，使得包衣膜连续、均匀、无裂纹。已经证明聚醋酸乙烯酞酸酯同增塑剂如三醋酸甘油酯，枸橼酸三乙酯，乙酰基枸橼酸三乙酯，邻苯二甲酸二乙酯以及 PEG400 等具有相容性。

用作肠溶包衣时，聚醋酸乙烯酞酸酯同其他辅料如邻苯二甲酸二乙酯和硬脂酸一起溶解在溶剂中。无色包衣膜采用甲醇为溶剂；有色包衣膜可采用甲醇或乙醇－水作溶剂，取决于色素加入量。对无色体系，须增重到 8%；对有色体系，通常增重 6% 即可。包衣用水分散体（商品 Sureteric，Colorcon 公司）可用于片剂、软胶囊、硬胶囊及颗粒的肠溶包衣。

聚醋酸乙烯酞酸酯在片剂糖包衣工艺中已取代有些材料如虫胶作包衣的隔离层（应用浓度为 28%～29%），隔离层应尽可能的薄，同时也要能提供足够的屏障以隔离湿气，这种平衡在实际操作中通常很难达到。在溶剂系统中可使用高比例的工业乙醇和其他辅料。包两层衣通常足以达到密封的目的，含有碱性组分的药片需包到 5 层。对于肠溶包衣，需包 6～12 层衣（应用浓度为 9%～10%）。

聚醋酸乙烯酞酸酯应贮藏在气密容器中；对温度和湿度比较稳定；不易老化。

在高温和高湿下，聚醋酸乙烯酞酸酯与其他肠包衣聚合物材料相比，不易水解。在聚醋酸乙烯酞酸酯的水分散体中，水解产生的游离酞酸，对物理稳定性有不良影响。

采用聚醋酸乙烯酞酸酯商品包衣的胶囊，室温贮存 9 个月后，仍保持胃不溶的特性，无明显物理变化；但贮存后，药物的溶出曲线延缓。在 37℃、相对湿度为 80% 条件下，放置 3 个月，胶囊外观发生改变。

聚醋酸乙烯酞酸酯是酞酸酐、醋酸钠和部分水解的聚乙烯醇的反应产物。聚乙烯醇是低相对分子质量级别，醇解度为 87%～89%（摩尔百分比）。

4. 安全性

聚醋酸乙烯酞酸酯作为辅料，已收载入美国 NF 和 FDA 的《非活性组分

指南》，用于口服制剂中，通常认为无毒、无刺激性。

二、聚维酮

1. 化学结构和制备

聚维酮（聚乙烯吡咯烷酮，povidone，polyvinylpyrrolidone，PVP）是由 *N* -乙烯基 -2 -吡咯烷酮（VP）单体催化聚合生成的水溶性聚合物，结构式见图 5 -9。

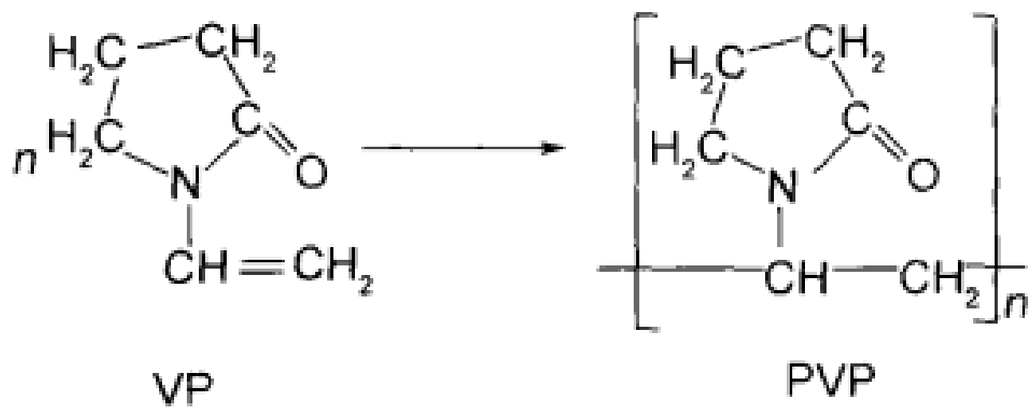


图 5 -9　聚维酮结构式

聚合时使用的引发剂不同，反应机制不同。在三氟化硼、氨基化钾和过氧化物引发下，分别发生阳离子聚合、阴离子聚合和自由基聚合。高纯度的 VP 单体，在空气中可自行发生自由基聚合反应。目前采用较多的是以过氧化物为引发剂的自由基聚合。在酸性条件下，VP 单体很容易水解成乙醛和吡咯烷酮，故贮藏时常加入碱、氨或低分子有机胺使其稳定。

聚合方法常采用溶液聚合和悬浮聚合，较少采用本体聚合，因为本体聚合时反应热不易移除，使产品质量欠佳。

溶液聚合可在水或甲醇、乙醇等亲水性极性溶剂中进行，反应温度控制在 35 ~65℃，反应溶液最终固体含量为 20% ~25%，喷雾干燥后即得圆球形成品。该法生产的聚维酮相对分子质量≤1.0×10^4。

悬浮聚合可制得相对分子质量高达 1.0×10^6 的产品，通过控制反应条件，也可以得到 1.0×10^5 ~2.0×10^5 的产品。悬浮聚合一般在烃类溶剂中进行，维持聚合温度 65 ~85℃和氮气流条件，在反应完成后，加水且升温蒸去有机溶剂，残留的水溶液喷雾干燥即得成品。

中国药典（2005 年版）二部收载标号为 K30 的产品。国际市场上已有国际特品公司（ISP）的产品出售，其产品商品名为 Plasdone，规格标号与美国 NF 收载的 Povidone 和 BASF 公司的 Kollidon 大致相同，标号中的 K 值与聚合物的平均相对分子质量有关，K 后面的数字越大表明相对分子质量越大。标号 C 级者，表明产品不含热原。

2. 性质

（1）物理性状　聚维酮为白色至乳白色粉末，无臭或几乎无臭的细粉。由喷雾干燥制得的 K 值≤30 的聚维酮呈球形。由转鼓式干燥器制得的 K -90 或更高 K 值的聚维酮呈片状。5%（*W*/*V*）水溶液的 pH 为 3.0 ~7.0。聚维酮

有很强的吸湿性，在较低相对湿度下的吸湿性也很大，因此其原料或制品均应干燥密闭贮藏。

聚维酮的玻璃化转变温度（T_g）随相对分子质量增大而增大，相对分子质量1 000 000时达到最大，为175℃。

（2）溶解性　聚维酮易溶于水，在许多有机溶剂中极易溶解，如甲醇、乙醇、丙二醇、甘油、有机酸及其酯、丙酮、三氯甲烷等，但不溶于醚、烷烃、矿物油、四氯化碳和乙酸乙酯。

（3）溶液黏性　聚维酮相对分子质量影响其溶液黏度，根据溶液黏度与聚合物相对分子质量及浓度之间的关系而定义的K值将其按相对分子质量大小分级。不同规格的聚维酮的K值与相对分子质量之间的对应关系见表5－4。

表5－4　聚维酮的标号与其对应的相对分子质量

规格	相对分子质量（$\overline{M}_w$）
PVP K－12	2 500
PVP K－15	8 000
PVP K－17	10 000
PVP K－25	30 000
PVP K－30	50 000
PVP K－60	400 000
PVP K－90	1 000 000
PVP K－120	3 000 000

浓度在10%以下的聚维酮水溶液的黏度很小，略高于水的黏度，例如5% PVP K 11～14水溶液的相对黏度仅1.25～1.37，5% PVP K 16～18水溶液的相对黏度为1.46～1.57；当溶液浓度超过10%时，则黏度增加很快；相对分子质量越大，溶液变得越黏稠。总之，K值增加，溶液的黏度、胶黏性增加而溶解速率下降，聚合物的特性黏数［η］与聚合度及相对分子质量的关系如图5－10所示。

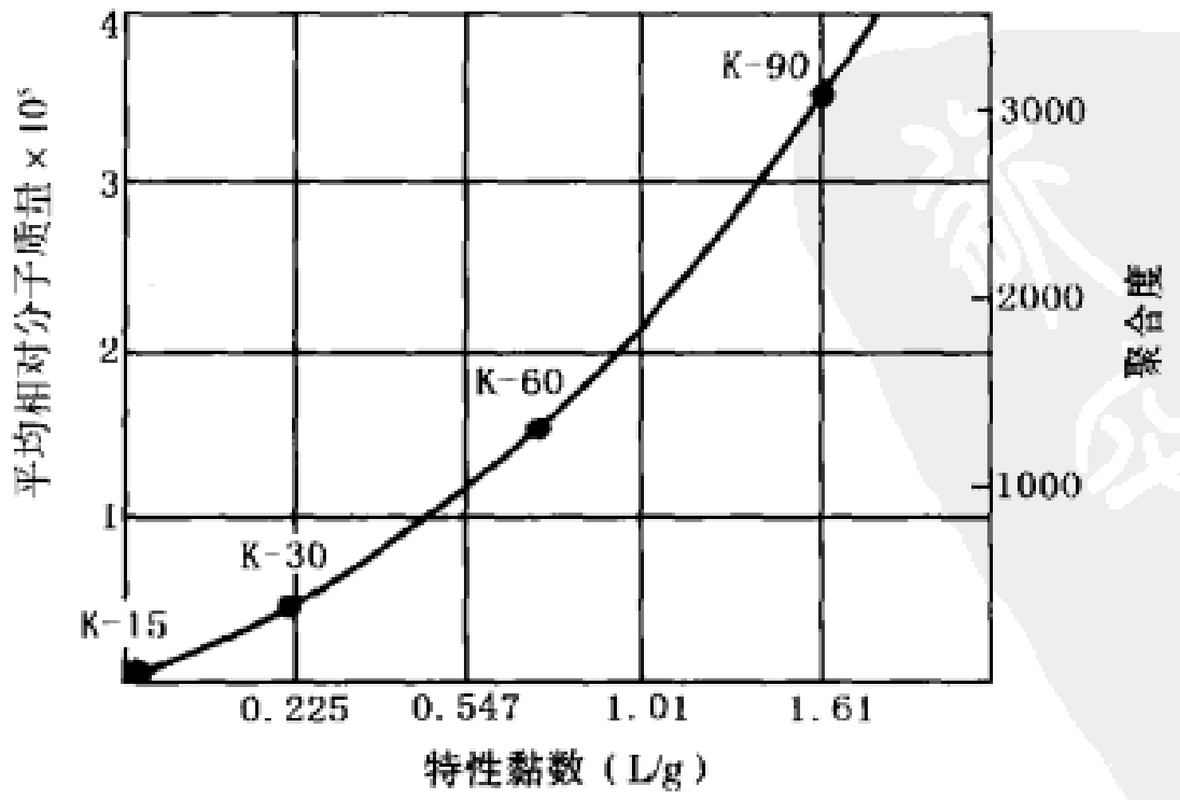


图5－10　PVP特性黏数与相对分子质量、聚合度的关系

溶剂对聚维酮的黏度有很大影响。例如，25℃时，10% PVP K－30 乙醇溶液的运动黏度为 $6 \times 10^{-6} m^2/s$，丙二醇溶液为 $2.61 \times 10^{-4} m^2/s$，丁二醇溶液为 $4.25 \times 10^{-4} m^2/s$。

聚维酮溶液的黏度在 pH 4～10 范围内几乎不发生变化，受温度的影响也较小。浓盐酸会增加聚维酮溶液的黏度，浓碱液会使聚维酮发生沉淀。

（4）化学反应性　聚维酮化学性质稳定，基本上呈惰性，能与大多数无机盐以及许多天然或合成聚合物、化合物在溶液中混溶。也能与多种物质形成不溶性复合物或分子加成物。例如，与水杨酸、单宁酸、聚丙烯酸以及甲基乙烯基醚－马来酸共聚物等形成在多种溶剂中均不溶解的复合物，用碱中和这些多元酸可使复合物重新溶解。这种分子间的相互作用有高度的结构选择性且与二者的配比有关。

聚维酮也可与一些药物形成可溶性复合物。例如，碘、普鲁卡因、丁卡因、氯霉素等与之结合后可以延长药物作用时间，效果取决于二者复合的比例。聚维酮用量越大，复合物在水中的溶解度亦随之增加。聚维酮与碘的络合物聚维酮碘作为一种长效强力杀菌剂在中国药典及美、英药典均有收载。

聚维酮水溶液和固体均较稳定，水溶液在 110～130℃下，短时间内稳定。在 150℃以上，聚维酮固体可因失水而颜色变深，同时软化，水溶性降低。

3. 应用

聚维酮是较早应用的血容量扩充剂，一次静脉输注可达 500～1000ml（6%溶液），相对分子质量小于 2.0×10^4 者容易经肾排泄，相对分子质量 6.0×10^4 以上者则主要被肝、肾网状内皮系统吞噬。由于静脉注射偶尔有休克反应和注射部位炎症及肿痛发生，目前已逐渐减少注射使用，这可能与聚维酮本身无关，而系残留单体所致，因此产品中应控制残留单体。由于聚维酮具有许多优良的特性，并且规格多样，使用方便，因而在药剂领域中有着非常广泛的应用。

（1）用作固体制剂的黏合剂　由于聚乙烯吡咯烷酮在水中和常用有机溶剂中可溶，使得其适用于多种需要制粒的场合，其常用型号为 PVP K－29/32 和 PVP K－26/28，其常用量为 0.5%～2.0%（*W/W*），即使浓度高也能保持一定黏合力又不影响制粒，从而可减少黏合剂用量，缩短干燥时间，达到降低成本的目的。对于湿、热敏感的药物，用聚维酮的有机溶剂溶液制粒可有效消除水分、干燥温度及时间对药物稳定性的影响。对于疏水性药物，用其水溶液作黏合剂不但有利于均匀湿润，而且还能使疏水性药物颗粒表面具有亲水性，有利于增加药物溶出度。泡腾剂的制备必须严格控制水分含量，聚维酮无水乙醇溶液则是泡腾剂配方中理想的黏合剂。对于吸湿性大的药物，可将聚维酮干粉直接混入，用适当溶剂稍稍润湿后制粒。聚维酮还是直接压片的干燥黏合剂，但聚合物中保留适量水分对其作为干燥黏合剂具有重要作用。

此外，聚维酮还可用于流化床喷雾干燥制粒。以聚维酮为黏合剂的片剂在贮藏期间硬度可能增加，相对分子质量较高者还可能延长片剂崩解和溶出

时间。

（2）用作包衣材料　聚维酮作为薄膜包衣材料，其柔韧性较好。实际工作中为增强衣膜的抗潮性能，聚维酮常与其他成膜材料（如丙烯酸树脂、乙基纤维素、醋酸纤维素等）合用。在糖衣胶浆中也常添加聚维酮，聚维酮溶液亦单独用作片剂隔离层包衣。聚维酮用于包衣的主要优点有：能改善衣膜对片剂表面的黏附能力，减少碎裂现象；本身可作薄膜增塑剂；缩短疏水性材料薄膜的崩解时间；改善色淀或染料、遮光剂的分散性及延展能力，最大程度地减少可溶性染料在片剂表面的颜色迁移，防止包衣液中颜料与遮光剂的凝结。

（3）用作固体分散体载体　利用聚维酮极强的亲水性和水溶性，以其作为固体分散体的载体，可提高难溶性药物的溶出度和生物利用度。这是由于：①药物小分子填充于聚维酮大分子形成的微空间中，提高了药物的分散性；②PVP 分子中的羰基与药物分子中的活性氢原子形成氢键，药物以分子状态或无定形状态进入 PVP 大分子中，从而抑制了药物分子结晶的生成和生长，形成过饱和状态，大大提高难溶性药物的溶解度。由于聚维酮软化点较高（约 150℃），一般宜采用溶剂法（或称为共沉淀法）而不用熔融法制备固体分散体，以减少药物降解。此外，使用 PVP 作为赋形剂可提高某些药物的稳定性，如减小硝酸甘油的挥发，减缓 5－单硝酸异山梨醇酯的升华及抑制阿司匹林水解。

（4）用于缓释控释制剂　在制备不溶性骨架或溶蚀性骨架缓控释制剂时，PVP 常用作骨架的致孔剂和黏合剂，调节药物释放速率。高相对分子质量的 PVP K－90 可用作制备亲水凝胶型缓释片，改变骨架材料与药物用量的比例等可调节释药速率。

PVP 还可用于制备透皮吸收膜剂及水凝胶压敏胶，以聚乙烯醇、PVP 和甘油形成的压敏胶膜可增加药物的透皮吸收量。PVP 也可作为微型胶囊的囊材，通过改变囊壳厚度来调节药物的释放。

（5）助溶剂或分散稳定剂　低相对分子质量的聚维酮可用于注射剂中作为助溶剂或抑制结晶生长。在粉针剂中，聚维酮可作为增溶剂；也可在口服或其他液体药剂中作为增溶剂。例如提高蛋白酶的稳定性，防止糖从溶液中结晶析出；也可通过加 PVP 防止某些不相溶的组分从水溶液中沉淀。

在液体药剂中，10% 以上的聚维酮具有明显的助悬、增稠和胶体保护作用，是一种对 pH 变化和添加电解质不敏感的黏度改善剂，少量的 PVP K－90 就能有效地使乳剂或悬浊液稳定；较高浓度下可延缓泼尼松、青霉素、胰岛素等的吸收。PVP K－90 还具有抑制结晶生长、增强香味及掩盖异味的功能，可显著改善制剂的口感。

（6）用于眼用药物制剂　在滴眼液中加入一定量的聚维酮可减少药物对眼的刺激性，增加溶液黏度，延长药物在眼部的滞留时间。由于 PVP 具有亲水性和润滑作用，含有 PVP（加入量为 2% ~10%）的滴眼液可兼作人工泪

液，尤其适合于戴隐形眼镜者。

（7）其他　聚维酮是涂膜剂的主要材料，对皮肤有较强黏着力、无刺激性，常用量4%～6%，常与聚乙烯醇合用。聚维酮在各类香波、定型发胶、发乳、染发剂等化妆品中有广泛应用。

针对聚维酮容易吸湿的不足，目前市场上有 *N* - 乙烯基 -2 - 吡咯烷酮 - 醋酸乙烯（60：40）的水溶性共聚物产品共聚维酮（copovidone）[1]。共聚维酮已被美国 NF 收载。该产品溶于水及多种有机溶剂（甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、三氯甲烷、丙二醇等），其水溶液的最大浓度仅受黏度限制。K 值介于 25.4～34.2 之间，与 Plasdone K -29/32 相似。由于存在醋酸乙烯结构，本品不易吸湿，可在潮湿环境或药物易吸湿时使用。本品可作为直接压片、湿法及干法制粒压片的优良黏合剂，薄膜包衣的成膜剂，增溶剂、增稠剂、混悬剂的稳定剂，液体药剂的结晶抑制剂。

4. 安全性

口服后，聚维酮不被胃肠道和黏膜吸收，无毒性。大鼠口服的 LD_{50} > 8.25g/kg，长期口服 2 年未见毒副作用。小鼠腹腔注射的 LD_{50} 为 12g/kg。聚维酮对皮肤无刺激性，无过敏性。

有关聚维酮的不良反应的报道，主要关注的是聚维酮肌内注射可在注射部位形成皮下肉芽肿。有研究表明，肌内注射后聚维酮会在体内器官中蓄积。WHO 将聚维酮的每日摄入量暂定为 25mg/kg。

三、交联聚维酮

1. 化学结构和制备

交联聚维酮（交联聚乙烯吡咯烷酮，crospovidone，cross - linked polyvinylpyrrolidone）系乙烯基吡咯烷酮的高相对分子质量交联物。虽然交联聚维酮系利用乙烯基吡烙烷酮单体和少量双功能基单体的聚合反应制备，但实际产品经 X - 射线衍射、差热分析等研究表明，生成的大分子是一种高度物理交联而非化学交联的网状结构分子。这种物理交联是聚乙烯吡咯烷酮大分子链极度卷曲，相互间形成极强氢键结合的结果，真正化学交联的双功能基组成仅0.1%～1.5%，在碱金属氢氧化物存在下，不用其他引发剂，在100℃以上直接加热乙烯基吡咯烷酮单体亦可得到类似交联产物。本品已收载入美国 NF 中。

2. 性质

交联聚维酮系白色至乳白色、无味、流动性良好的粉末，其1%水混悬液的 pH 为5.0～8.0。国际市场有不同公司的产品，根据粒径不同，又有不同的型号。[2]

（1）国际特品公司的商品名为 Plasdone S - 630，德国 BASF 的商品名为 Kollidon VA 64。

（2）BASF 公司的 Kollidon CL 系列产品见表5 - 5；ISP 公司的产品 Polyplasdone 见表5 - 6。

表 5-5　BASF 公司的 Kollidon CL 系列产品

产品	粒径（μm）	轻敲密度（g/cm^3）	松密度（g/cm^3）
Kollidon CL	110～130	0.40～0.50	0.30～0.40
Kollidon CL-F	20～40	0.25～0.35	0.18～0.28
Kollidon CL-SF	110～130	0.18～0.25	0.14～0.16
Kollidon CL-M	3～10	0.25～0.35	0.15～0.25

表 5-6　ISP 公司的 Polyplasdone 系列产品

产品	粒径（μm）	轻敲密度（g/cm^3）	松密度（g/cm^3）
Polyplasdone XL	100	0.2	0.2
Polyplasdone XL-10	30	0.5	0.3
Polyplasdone INF-10	11	0.5	0.4

交联聚维酮相对分子质量高（$>1.0\times10^6$），且有交联结构，故不溶于水、有机溶剂以及强酸、强碱，但遇水可迅速溶胀，由于其具有毛细管活性高、水合能力强及相对较大的比表面积，因此可迅速吸收大量水分到片剂中，交联键之间折叠式分子链突然伸长，并被迫立即分离，一旦片剂内部的膨胀压力超过了药片本身的强度，药片瞬间即崩解。交联聚维酮吸水膨胀体积可增加 150%～200%，略低于羧甲基纤维素和低取代羟丙基纤维素，远大于淀粉、海藻酸钠和甲基纤维素。由于交联聚维酮不溶于水，溶胀时不出现高黏度的凝胶层，所以其崩解能力相对较高。

交联聚维酮具有较快的吸水溶胀速度，虽然平衡吸水量次于羧甲基淀粉钠，大于海藻酸、淀粉，与交联明胶和交联羧甲基纤维素相当，但在 1min 的吸水量可达总吸水量的 98.5%。

喷雾干燥的交联聚维酮属无定形结构聚合物，在外观上是较大的多孔性颗粒，但在显微镜下可见这些颗粒系由小如 5～10μm 的球形微粒熔合而成。这是其高吸水性、高溶胀压的原因，也是本品具有良好的塑性变形性及流动性的原因。虽然在压制含有交联聚维酮的片剂时，随着压片力加大，片剂硬度增加，崩解时间则很少受压力影响，崩解速度仍然快于同等压力下含有相同用量淀粉、改性淀粉、交联羧甲基纤维素及甲基纤维素的片剂。

交联聚维酮有一定的吸湿性，应注意避免过分暴露于潮湿环境。

3. 应用

交联聚维酮主要用作片剂的崩解剂，在片剂中使用 1%～2% 时，便可取得崩解作用，并且具有良好的再加工性，即回收加工时，不需再加入多量的崩解剂。粒度较小者可以减少压成片剂片面的斑纹，改善其均匀分布性。微粉化的交联聚维酮产品 Kollidon CL-M 还可作为混悬剂的稳定剂。

4. 安全性

交联聚维酮长期口服无毒、无副作用，不被胃肠道吸收。不被皮肤吸收，对皮肤无刺激性或致敏性，未见对眼刺激性的报道，已收载入 FDA 的《非活性组分指南》，用于口服制剂及局部制剂。大鼠口服的 $LD_{50}>100g/kg$；小鼠

腹腔注射的 LD_{50}为 12g/kg。

四、乙烯－醋酸乙烯（酯）共聚物

1. 化学结构和制备

乙烯－醋酸乙烯（酯）共聚物（ethylene－vinyl acetate copolymer，EVA）是以乙烯和醋酸乙烯酯两种单体在过氧化物或偶氮异丁腈引发下共聚而成的水不溶性高分子。其化学结构式为：

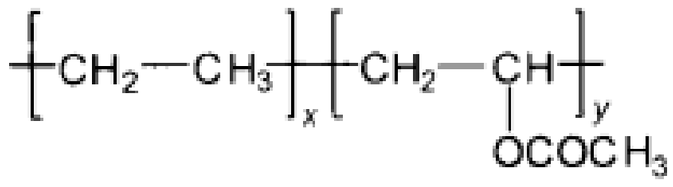


图 5－11　乙烯－醋酸乙烯（酯）共聚物结构式

根据共聚物中醋酸乙烯酯（VA）的含量高低，将共聚物分为低、中、高三类，各自对应的生产方法列于表 5－7。

表 5－7　EVA 共聚物的生产方法

聚合方法	本体聚合	溶液聚合	乳液聚合
VA 含量（%）	5～40	40～70	70～95
平均相对分子质量	2.0×10^4～5.0×10^4	1.0×10^5～2.0×10^5	$>2.0\times10^5$
反应温度（℃）	180～280	30～120	0～100
反应压力（Pa）	9.8×10^7～2.9×10^8	4.9×10^6～3.9×10^7	1.5×10^6～9.8×10^6

2. 性质

乙烯－醋酸乙烯共聚物通常为透明至半透明、略带有弹性的颗粒状物质。其性能与其相对分子质量及醋酸乙烯含量有很大关系。随着相对分子质量增加，共聚物的玻璃化转变温度和机械强度均升高。在相对分子质量相同时，则醋酸乙烯比例越大，材料的溶解性、柔软性、弹性和透明性越大；相反，材料中醋酸乙烯含量下降，则其性质向聚乙烯性质转化。

图 5－12 和图 5－13 说明了共聚物中醋酸乙烯比例对其玻璃化转变温度和结晶度的影响。

药物在结晶性聚合物中的溶解和扩散只能在无定形相中进行，玻璃化转变温度影响材料在加工和使用时的力学状态，因此结晶度与玻璃化转变温度直接影响 EVA 的通透性。由图 5－12 和 5－13 可知，对于醋酸乙烯比例小于 40% 的共聚物，药物通透性主要受结晶度的影响，醋酸乙烯比例越大，结晶度越低，药物通透性越大。当醋酸乙烯比例大于 50% 时，虽然结晶度下降，但由于玻璃化转变温度升高，此时其药物的通透性是两者综合作用的结果。

醋酸乙烯比例高的 EVA 可溶于二氯甲烷、三氯甲烷等；醋酸乙烯比例低的 EVA 则类似于聚乙烯，只有在熔融状态下才能溶于有机溶剂。所以，对于不同醋酸乙烯比例的聚合物，可选择不同的方法将其加工成制品。

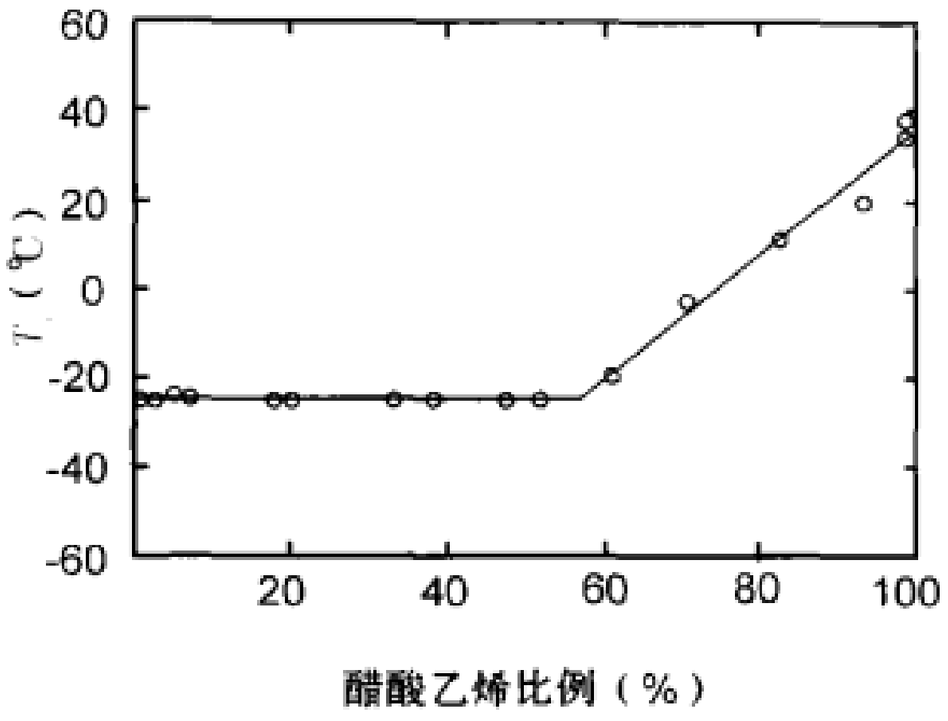


图 5－12　EVA 中 VA 比例与 T_g 的关系

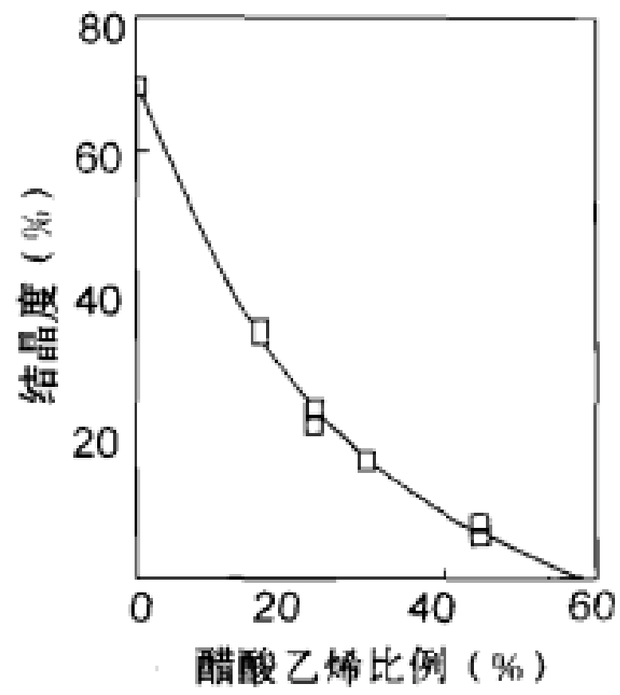


图 5－13　EVA 中 VA 比例与结晶度的关系

对于同一种共聚物材料，当使用不同工艺加工时，可能会影响材料的结晶度和玻璃化转变温度，进而影响药物的通透性。有研究表明，采用吹塑工艺制备的 EVA 膜材具有较高的结晶度，因而药物的渗透速率常数较低。当以溶剂法制备 EVA 膜材时，由于溶剂蒸发温度和时间、孔隙率和玻璃化转变温度等不同，可使药物的通透性发生改变。

通过加入增塑剂或与其他聚合物（如聚丙烯、聚氯乙烯、聚硅氧烷等）共混，可改变 EVA 的通透性。这是因为增塑剂的加入能改变聚合物的有序结构，提高链段运动能力，使结晶度及玻璃化转变温度降低。当与其他聚合物共混时，这些聚合物以极小的微粒分散于 EVA 中形成非均相的共混体系，因此不会出现像低分子增塑剂因自身的迁移和挥发而造成的释药速率不恒定的问题。

此外，EVA 结构中的乙酰基对药物的通透性亦有影响。如含有羟基或酮基的药物可与 EVA 结构中的羰基发生氢键缔合而影响药物在其中的通透性。

乙烯－醋酸乙烯共聚物的化学性质稳定，耐强酸和强碱，但强氧化剂可使之变性，长期高热可使之变色。此外，对油性物质耐受性差，例如，蓖麻油对其有一定的溶蚀作用。

3. 应用

乙烯－醋酸乙烯共聚物与机体组织和黏膜有良好的相容性，适合制备在皮肤、腔道、眼内及植入给药的控释系统，如经皮给药制剂、周效眼膜、宫内节育器等。

4. 安全性

乙烯－醋酸乙烯共聚物无毒，无刺激性。国内外对药用乙烯－醋酸乙烯乳液的毒性研究表明，小鼠的 LD_{50} 为 1.886g/kg，小鼠亚急性试验亦未发现任何异常。以乙烯－醋酸乙烯共聚物制备的长效眼用膜剂，在兔眼内试验亦未见刺激性和不良反应。

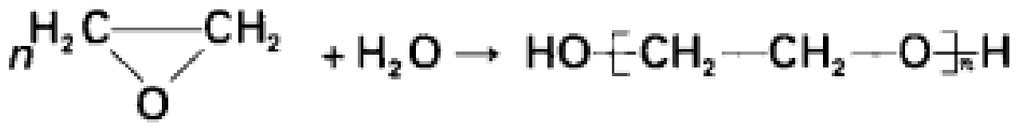
第三节 环氧乙烷类均聚物和共聚物

一、聚乙二醇和聚氧乙烯

（一）聚乙二醇

1. 化学结构和制备

聚乙二醇（macrogol，polyethylene glycol，PEG）已收载于各国药典，中国药典（2005 年版）按相对分子质量的大小分别设置 6 个品目（400、600、1000、1500、4000 和 6000）。聚乙二醇是环氧乙烷逐步加成聚合得到的相对分子质量较低的一类水溶性聚醚。反应通式为：



环氧乙烷　　聚乙二醇

环氧乙烷的聚合属于离子型聚合，可以用酸或碱作催化剂，但以碱或配位阳离子为催化剂较为常用。聚合中使用的引发剂可以是水、乙二醇、乙醇或低相对分子质量的聚乙二醇，后者适合制备相对分子质量大于 1 000 的聚合物。

聚合方法可采用液相或气相聚合。液相聚合溶剂为脂肪烃和芳烃，催化剂为氢氧化物。该聚合反应在 150～180℃、3～4 个大气压下进行，反应器中需用惰性气体充填空间以防环氧乙烷与空气形成爆炸性混合物。当反应达到预期相对分子质量，即降低压力，中和催化剂，以离子交换树脂除去无机物，冷却、过滤即得。

相对分子质量高于 2.5×10^4 的环氧乙烷均聚物，虽然化学结构与聚乙二醇并无区别，但由于相对分子质量大，在物理性质上与聚乙二醇有较大区别，如热塑性好、低吸湿性和高黏度等。习惯上把这类高相对分子质量的均聚物称作聚氧乙烯（polyethylene oxide，PEO），NF 已有专门的品目收载。

2. 性质

室温下，相对分子质量为 200～600 的聚乙二醇为无色透明液体；相对分子质量大于 1000 者呈白色或米色糊状或固体，微有异臭。

聚氧乙烯为白色至灰白色，自由流动的粉末，有轻微的氨臭。美国 DOW 公司的产品商品名为 Polyox。

（1）溶解性　所有药用型号的聚乙二醇易溶于水和多数极性溶剂，在脂肪烃、苯以及矿物油等非极性溶剂中不溶。随相对分子质量增大，其在极性溶剂中的溶解度逐渐减小。例如，液态聚乙二醇（相对分子质量在 600 以下）可与水以任意比例混溶，而相对分子质量在 2.0×10^4 左右的固态聚乙二醇在水中的溶解度已下降至 50%（表 5－8），在乙二醇、甘油等溶剂中已不溶解。

温度升高时，聚乙二醇在溶剂中的溶解度增加，即使高相对分子质量者亦能与水任意混溶，在苯中溶解。当温度升高至接近沸点时，聚合物中的高相对分子质量部分则可能析出导致溶液混浊或形成胶状沉淀。相对分子质量越高，在加热时就越易观察到这种现象。

聚氧乙烯能溶于水和多种有机溶剂（如乙腈、三氯甲烷、二氯甲烷等），在脂肪烃、乙二醇、乙醇等溶剂中不溶。

表 5-8　聚乙二醇的一些物理性质

PEG	400	600	1000	1500	2000	4000	6000
平均相对分子质量	380～420	570～630	950～1050	1350～1650	1800～2200	3000～4800	5400～6600
聚合度 n	9.7	14.2	14.3	40	41～51	70～85	157
相对密度（g/cm^3）	1.128	1.128	1.170	1.15～1.21	1.211	1.212	1.212
凝固点或熔点（℃）	4～8	15～25	37～40	44～48	50～54	50～58	55～63
黏度（99℃，mm^2/s）[1]	6.8～8.0	9.9～11.3	16.0～19.0	26～33	38～49	110～158	250～390
黏度（40℃，mm^2/s）[2]	37～45	56～62	8.5～11	3.0～4.0	–	5.5～9.0	10.5～16.5
水中溶解度	完全	完全	~74%	—	~65%	~62%	53%
吸湿性（甘油为 100）	~55%	~40%	~35%	低	低	低	很低
闪点（℃）	224～243	246～252	254～266	—	266	268	271
折光率（n_D^{25}）	1.4651.467	—	—	—	—	—	—

[1] 据 USP-NF 25；[2] 据中国药典 2005 年版。

聚乙二醇水溶液发生混浊或沉淀的温度称为浊点或昙点（cloud point），亦称沉淀温度。聚合物相对分子质量越高，浓度越大，昙点就越低，这是聚乙二醇分子结构中醚氧原子与水分子的水合作用被热能破坏的结果。虽然在常温常压下，一般相对分子质量低于 2.0×10^4 的聚乙二醇观察不到起浊现象，若水溶液中含有大量电解质时，由于离子化物质竞争水合分子，将使聚乙二醇的昙点降低。例如，0.5% 的聚乙二醇 6000 水溶液，在溶解有 5% 氯化钠时，即使加热至 100℃ 也不发混浊，但当溶解有 10% 氯化钠时，昙点下降至 86℃；当溶液含有 20% 氯化钠时，昙点下降至 60℃。

聚乙二醇在水中溶解时有明显热效应。液态聚乙二醇 600 与等量水混合时放热为 50.2～58.6J/g，同时液体体积收缩 2%。放热主要来自醚氧键的水合热。固态聚乙二醇的水合热则为溶解所需热能抵消，观察不到热效应。

高聚合度的聚氧乙烯对悬浮在水中的各种细微物质具有凝聚作用，相对分子质量越高，凝聚作用越强。

（2）吸湿性　较低相对分子质量的聚乙二醇具有很强的吸湿性，随相对分子质量增大，吸湿性迅速下降（表 5-8），这是因为相对分子质量增大、减小了末端羟基对整个分子极性的影响，但在高温条件下长期放置，即使是相对分子质量较高的聚乙二醇，也会吸收一定量的水分。

（3）表面活性与黏度　聚乙二醇具有微弱的表面活性。10% 液态聚乙二醇水溶液的表面张力约 44mN/m，10% 的固态聚乙二醇水溶液表面张力约

55mN/m。随着聚乙二醇水溶液浓度增加，其表面张力逐渐减小。当聚乙二醇分子的端羟基为酯基等其他疏水基团取代后，表面活性有很大提高，许多药用非离子型表面活性剂如吐温、卖泽、苄泽等都是低相对分子质量聚乙二醇的这一类衍生物。

相对分子质量较低的聚乙二醇水溶液的黏度不高，低浓度溶液的黏度几乎与水相似，其特性黏数与相对分子质量的关系为：

$$[\eta] = 0.02 + 2 \times 10^{-4} \overline{M}_w \qquad (\overline{M}_w \text{ 为 } 2.0 \times 10^2 \sim 4.0 \times 10^4)$$

随着相对分子质量增高，聚乙二醇的黏度呈上升趋势（表 5 - 8），但相对分子质量在数万内的聚乙二醇的 1% 水溶液的黏度仍低于相近相对分子质量和相同浓度的甲基纤维素、羧甲基纤维素、Carbomer 934、海藻酸钠等水溶性聚合物。而聚乙二醇只有在很高浓度或在某些极性溶剂中才会形成凝胶。

盐、电解质及温度对聚乙二醇溶液黏度影响不大，仅在高温和大量盐存在时，黏度才会表现出较明显的下降。

（4）化学反应性　聚乙二醇分子链上两端的羟基具有反应活性，能发生所有脂肪族羟基的化学反应，如酯化反应、氰乙基化反应以及被多官能团化合物交联等。

在正常条件下，聚乙二醇十分稳定，但在 120℃以上可与空气中的氧发生氧化作用，尤其在产品中存在残留过氧化物时，这种氧化降解作用更易发生。

聚乙二醇与许多化合物具有良好的相容性，特别是与那些极性较大的物质，甚至某些金属盐在加热时也能溶解在聚乙二醇中并在室温下保持稳定，如钙、铜、铁、锌的氯化物及碘化钾等。由于聚乙二醇分子上大量醚氧原子的存在，能与许多物质形成不溶性络合物，如苯巴比妥、茶碱、一些可溶性色素等。一些抗生素、抑菌剂也可因络合而减活或失效。如酚、鞣酸、水杨酸、磺胺等则可使聚乙二醇软化或变色。

高温可导致聚氧乙烯黏度降低，应避免暴露于高温下。聚氧乙烯不能与强氧化剂配伍。

3. 应用

聚乙二醇是中国药典及英、美等国家药典收载的药用辅料，国内已有部分品种生产。

聚乙二醇在制剂中应用十分广泛，主要包括以下几方面：

（1）注射用的复合溶剂　以液态聚乙二醇较常用。最大量不超过 30%（PEG 300、PEG 400），用量达 40% 即可能发生溶血作用。

（2）栓剂基质　常以固态及液态聚乙二醇复合使用以调节硬度与熔化温度。与脂肪性基质比较，聚乙二醇作为栓剂基质具有许多优点。例如，制备的栓剂能耐受高温天气的影响；药物的释放不受熔点的影响；在贮藏期内，物理稳定性较好。但对直肠黏膜的刺激性比脂肪性基质大；相对分子质量越大，水溶性药物的释放也越慢。

（3）软膏及化妆品基质　常以固态及液态聚乙二醇混合使用以调节稠度，

具有润湿、软化皮肤、润滑等效果。

（4）液体药剂的助悬、增黏与增溶　以液态聚乙二醇较多用，与其他乳化剂合用，PEG 还具稳定乳剂的作用。

（5）固体分散体的载体　相对分子质量在 1.0×10^3 ~ 2.0×10^4 之间的聚乙二醇特别适合采用热熔法制备一些难溶性药物的低共熔混合物以加快药物的溶解和吸收。

（6）片剂的固态黏合剂、润滑剂　在固体制剂中，高相对分子质量的聚乙二醇能增加片剂的黏结性，影响颗粒塑性。但单独使用时，黏结作用受限，用量大于 5%（*W/W*）时，片剂崩解时间延长。当采用热塑法制粒时，粉末状混合物加到 10% ~15%（*W/W*）加热至 70 ~75℃的 PEG 6000 中，边冷却边搅拌成糊状，形成颗粒。该技术可用于制备需要延长崩解时间的锭剂类剂型。相对分子质量为 6000 以上的聚乙二醇可作为片剂的水溶性润滑剂。

（7）用于修饰微粒或纳米粒聚合物载体　可生物降解聚合物作为微粒或纳米粒载体的应用极大地促进了药剂学的发展，为开发具有更好控释性质及靶向性的新制剂奠定了基础。

由于化学合成的可生物降解聚合物具有结构和相对分子质量等性质的可控性，尤其适于设计特定性能或功能性药物的控释体系。但大多数化学合成的可生物降解聚合物都是疏水性的，制成的微粒或纳米粒进入体内后，易被蛋白质吸附及被网状内皮系统捕获，从而影响药物的作用。用聚乙二醇修饰可生物降解聚合物载体，利用聚乙二醇的亲水性及防止蛋白质吸附等性质，克服疏水性可生物降解聚合物的不足，使药物更好地发挥作用，并由此开发了药物的胶束型纳米制剂。除了可与化学合成的可生物降解聚合物形成接枝共聚物外，目前研究较多的还有将 PEG 与壳聚糖、聚氨基酸等进行共聚。

此外，聚乙二醇亦是常用的薄膜衣增塑剂、致孔剂、打光剂以及滴丸基质等。液态聚乙二醇可作为与水相混溶的溶剂填装于软明胶胶囊中，由于其可选择性地吸收囊壳中水分而使囊壳变硬。

美国 NF25 收载的新辅料甲氧基聚乙二醇 $CH_3(OCH_2CH_2)_nOH$，具有与聚乙二醇类似的性质和在药剂学中的相同应用。

4. 安全性

聚乙二醇在药剂学领域中应用多年，近年已有关于不良反应的报道，认为低相对分子质量的聚乙二醇的毒性较大。局部应用时特别是黏膜给药可导致刺激性疼痛。局部用药可能引起过敏反应，包括荨麻疹和延迟性过敏反应。在烧伤病人局部应用聚乙二醇会产生高渗性、代谢物酸中毒和肾功能衰退，因此对于肾衰竭、大面积烧伤，或开放性外伤的患者局部应用聚乙二醇应特别小心。NF 规定聚乙二醇含乙二醇和二乙二醇限量应≤0.25%。

聚乙二醇的毒性实验数据见表 5 -9：

表 5-9 一些聚乙二醇对某些动物毒性数据

PEG 型号	LD_{50}（g/kg）								
	豚鼠（口服）	小鼠（腹腔注射）	小鼠（静脉注射）	大鼠（口服）	家兔（口服）	家兔（静脉注射）	大鼠（腹腔注射）	大鼠（静脉注射）	大鼠（口服）
PEG200	–	7.5	–	34	19.9	–	–	–	28.0
PEG300	19.6	–	–	–	17.3	–	–	–	27.5
PEG400	15.7	10.0	8.6	28.9	26.8	–	9.7	7.3	–
PEG600	–	–	–	47	–	–	–	–	38.1
PEG1000	–	20	–	–	–	–	15.6	–	32
PEG1500	28.9	–	–	–	28.9	8	17.7	–	44.2
PEG4000	50.9	–	16	–	76	–	11.6	–	50
PEG6000	50	–	–	–	–	–	6.8	–	–

大剂量口服聚乙二醇可出现腹泻。口服液态聚乙二醇可被吸收，但高相对分子质量的聚乙二醇在胃肠道不被吸收。WHO 已确定聚乙二醇可接受的每日剂量最高为 10mg/kg。在静脉注射时应用高剂量聚乙二醇应慎重。

（二）聚氧乙烯

1. 化学结构和制备

聚氧乙烯的通用名 polyethylene oxide，商品名有 Polyox、Polyoxirane、Polyoxyethylene。NF 描述聚氧乙烯为非离子型环氧乙烷均聚物。分子式为 $(CH_2CH_2O)_n$，其中 n 代表氧乙烯的聚合度。当相对分子质量达 10 万以上（即高相对分子质量聚氧乙烯），则表现出很高黏度，很容易形成凝胶。其重复单元数和相对分子质量见表 5-10。

表 5-10 聚氧乙烯的重复单元数、相对分子质量和 25℃时的黏度

聚氧乙烯级别	重复单元	相对分子质量	黏度（mPa·s）		
			5%溶液	2%溶液	1%溶液
WSR N-10	2 275	100 000	30~50		
WSR N-80	4500	200 000	55~90		
WSR N-750	6800	300 000	600~1200		
WSR N-205	14000	600 000	4500~8800		
WSR N-1105	20000	900 000	8800~17600		
WSR N-12K	23000	1 000 000		400~800	
WSR N-60K	45000	2 000 000		2000~4000	
WSR-301	90000	4 000 000			1650~5500
WSR Coagulant	114000	5 000 000			5500~7500
WSR-303	15900	7 000 000			7500~10000

来自 DOW 公司产品 Polyox 的数据

与聚乙二醇的合成不同，聚氧乙烯的合成采用不同的金属催化剂体系，催化环氧乙烯开环聚合，可得到相对分子质量 2.5×10^4 ~ 1.0×10^6 的产品。

2. 性质

白色至灰白色，自由流动粉末；有轻微的氨臭。密度为 1.3g/cm^3，熔点为 65~70℃，含水量为 <1%，聚氧乙烯能溶于水和多种普通有机溶剂中，如乙腈，三氯甲烷，二氯甲烷，在脂肪族碳氢化合物，乙二醇和乙醇中不溶。

它的黏附力、凝胶强度和溶胀性取决于相对分子质量。

聚氧乙烯应在阴凉、干燥处、在密封的容器中保存，在高温下可导致其黏度降低，因此应避免暴露于高温下。

3. 应用

相对分子质量在 10 万～600 万的聚合物是优质的黏膜黏附剂，可用于制备膜剂、贴剂、片剂、凝胶剂、微粒、糖浆剂、渗透泵控释片。

浓度为 5%～85% 的聚氧乙烯可作为片剂黏合剂。高黏度的聚氧乙烯可作为缓控释系统的亲水性骨架基质，延缓药物释放。

在选择聚氧乙烯用于速释药物和延缓释放药物时，其溶胀能力和相对分子量之间的相互关系可作为指导。

聚氧乙烯为黏性聚合物，低浓度的聚氧乙烯是有效的增稠剂（表 4－7）。尽管把乙醇加入本品的水溶液时，可以改善黏性稳定性，但低浓度的聚氧乙烯仍是有效的增稠剂。

低黏度的聚氧乙烯主要作为片剂黏合剂（浓度为 5%～85%）和包衣材料。还可用作生物黏合剂及用于透皮给药制剂中。

聚氧乙烯薄膜在润湿时有优良的润滑性，这种特性已应用在改进医药设备涂层上。在溶液中用辐射法可使聚氧乙烯交联形成凝胶用于外伤护理。

4. 安全性

已收载在 FDA 的《非活性组分指南》，可用于控释片剂。聚氧乙烯有良好的生物相容性，应用于各种给药途径时毒性均很低。聚氧乙烯在胃肠道吸收少，能快速完全地消除。聚氧乙烯对皮肤无刺激性、无致敏性，对眼亦无刺激性。动物试验表明聚氧乙烯应用于各种给药途径时其毒性均很低。其在胃肠道吸收较少，但能快速而完全的消除。该材料无皮肤刺激性、无致敏性，对眼睛也无刺激性。

二、聚氧乙烯蓖麻油衍生物

1. 化学结构和制备

聚氧乙烯蓖麻油衍生物（polyoxyethylene castor oil derivatives）是由低相对分子质量聚乙二醇、蓖麻油酸和甘油形成的一种非离子型表面活性剂。其制备方法一般系先制取脂肪酸甘油酯，然后与一定量（摩尔）的环氧乙烷混合。在碱催化条件下环氧乙烷聚合成低相对分子质量聚乙二醇的同时与脂肪酸酯反应，所以最终产物是包括多种成分的混合物，如聚乙二醇蓖麻油酸酯、乙氧基化甘油三蓖麻油酸酯以及未反应的蓖麻油和乙氧基化甘油等。根据具体品种不同，疏水部分与亲水部分的比例不尽相同，但均以疏水部分为主，市

售商品品种繁多。[1]

在聚氧乙烯蓖麻油衍生物中氧乙烯链节（EO）数约为35～60个，视具体品种在该范围内变化，约1mol蓖麻油与聚乙二醇链或甘油反应成酯。聚氧乙烯35蓖麻油（Cremophor EL）是1mol蓖麻油和35～40mol的环氧乙烷反应生成的。聚氧乙烯40氢化蓖麻油（Cremophor RH 40）是1mol氢化蓖麻油和40～45mol的环氧乙烷反应制得。聚氧乙烯60氢化蓖麻油（Cremophor RH 60）是1mol氢化蓖麻油和60mol的环氧乙烷反应制得。

2. 性质

2种主要的聚氧乙烯蓖麻油衍生物的一些物理性质见表5－11。

表5－11　聚氧乙烯蓖麻油衍生物的一些物理性质

名称	聚氧乙烯35蓖麻油（Cremophor EL）	聚氧乙烯40氢化蓖麻油（Cremophor RH 40）
酸值	≤2.0	≤2.0
羟值	65～80	60～80
碘值	25～35	≤2.0
皂化值	60～75	45～69
水分（%）	3	3
HLB值	12～14	14～16
pH	6～8	6～7
熔点（℃）	19～20	≈30
凝固点（℃）	—	16～26
相对密度	1.05～1.06	—
20℃折射率	1.471	1.453～1.457
25℃黏度（mPa·s）	650～800	20～40[1]

[1]30%（W/V）水溶液。

聚氧乙烯35蓖麻油是淡黄色黏稠性液体，微有异臭，加热到26℃时完全液化且为澄明液体。聚氧乙烯40氢化蓖麻油为白色半固体糊状物，30℃时液化。水溶液微有异臭和异味。聚氧乙烯60氢化蓖麻油在室温下为白色糊状物。水溶液气味不大。聚氧乙烯蓖麻油衍生物易溶于水和各种低级醇，也易溶于三氯甲烷、乙酸乙酯等有机溶剂，加热时与脂肪酸及动植物油混溶。

聚氧乙烯蓖麻油衍生物分子中同时具有疏水的脂肪酸酯和亲水的氧乙烯链，故有很强的表面活性。0.1%聚氧乙烯35蓖麻油水溶液和0.1%聚氧乙烯

（1）Cremophor EL（美国NF名polyoxyl 35 castor oil）中疏水基成分约占83%，主要成分是聚乙氧基甘油蓖麻油酸酯，另一些主要是聚乙二醇脂肪酸酯和未反应的蓖麻油；亲水成分是聚乙二醇和乙氧基化甘油。Cremophor RH 40（美国NF名polyoxyl 40 hydrogenated castor oil）中疏水基团约占75%，主要成分是数种乙氧基化甘油脂肪酸酯和数种聚乙二醇脂肪酸酯；亲水成分是聚乙二醇和乙氧基化甘油。

Cremophor ELP是Cremophor EL的纯级产品，水分、游离脂肪酸含量较低，稳定性高于Cremophor EL。在国际市场上，BASF公司生产的商品Cremophor，也包括其他一些聚醚，其组成和结构有别。

40 氢化蓖麻油水溶液的表面张力分别为 40.9mN/m 和 43mN/m，在水中的临界胶团浓度分别为 0.009% 和 0.039%。由于该类物质实际上是多种成分的混合物，达到完全的正吸附或形成胶团（即在溶液中达到稳定平衡）需要较长时间。

随着衍生物分子中氧乙烯链节数的增加，亲水性增加，HLB 值增大。此外，各衍生物水溶液的昙点亦相应上升，1% 聚氧乙烯 35 蓖麻油水溶液和 1% 聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油水溶液的昙点分别为 72.5℃ 和 95.6℃，而含有 60 个氧乙烯链节的聚氧乙烯 60 氢化蓖麻油在常压下已观察不到起浊现象。

作为非离子型表面活性剂，聚氧乙烯蓖麻油衍生物对疏水性物质具有很强的增溶和乳化能力。

聚氧乙烯 35 蓖麻油（Cremophor EL 和 Cremophor ELP）水溶液可经受 121℃、20min 热压灭菌，但颜色变深。聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油水溶液也可经受 121℃ 热压灭菌，但 pH 微有下降。

聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油和聚氧乙烯 60 氢化蓖麻油可与多种物质配合应用，一般情况下也不受盐类电解质的影响，但在强酸、强碱环境中可能水解，遇酚类化合物（如苯酚、间苯二酚、鞣酸等）则形成不溶性沉淀。水溶液中，二氯化汞的存在可使聚氧乙烯 35 蓖麻油产生沉淀。

3. 应用

聚氧乙烯蓖麻油衍生物是非离子型表面活性剂，在液体药剂中有广泛应用，可作为增溶剂、乳化剂和润湿剂，适合于口服。本品可外用作液体药剂的增溶剂和乳化剂，也被用于改进气雾剂、抛射剂在水相中的溶解度。本品亦用作栓剂、化妆品的基质成分以及用于动物饲料中。在内服制剂中，推荐使用氢化蓖麻油的衍生物，因为蓖麻油衍生物略有不适臭味。

聚氧乙烯 35 蓖麻油主要作为乳化剂和增溶剂应用，特别适用于含有挥发油、脂溶性维生素和其他疏水性物质的水溶液产品的制备。25%（*V/V*）聚氧乙烯 35 蓖麻油的水溶液 1ml，可增溶约 10mg 棕榈酸维生素 A、约 10mg 维生素 D、约 120mg 维生素 E 或约 120mg 维生素 K_1。相同浓度、相同用量的聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油可增溶约 88mg 棕榈酸维生素 A 或大约 160mg 丙酸维生素 A。应用聚氧乙烯 35 蓖麻油时，首先将被增溶物质溶解在聚氧乙烯 35 蓖麻油中，然后慢慢加入水用力搅拌。当水加入时，黏性增加，至水含量大约达到 40%（*V/V*）时，有最大的黏性。在短时间内，加热至约 60℃ 或加入聚乙二醇和（或）丙二醇可提高增溶能力。

聚氧乙烯 35 蓖麻油还可用于栓剂中。在化妆品方面，聚氧乙烯 35 蓖麻油在含有 30% ~50%（*V/V*）醇（乙醇或丙二醇）的介质时主要用作香料和挥发油的增溶剂。此外，亦用于乳化鱼肝油、油和脂肪，混合加入动物饲料中。

聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油还用于含有水的气雾剂中，以改善抛射剂在水相中的溶解度。此外，还用于乳化脂肪酸和脂肪醇。

4. 安全性

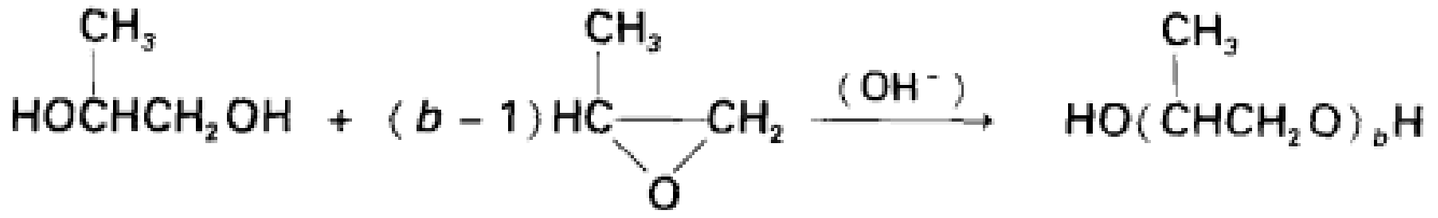
聚氧乙烯蓖麻油衍生物可用于口服、局部和注射等各种给药途径，基本上无毒、无刺激性。聚氧乙烯 35 蓖麻油小鼠静脉注射的 LD_{50} 为 2.5g/kg，大鼠口服的 LD_{50} > 6.4g/kg；聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油小鼠静脉注射的 LD_{50} > 12.0g/kg，大鼠口服的 LD_{50} > 16.0g/kg；聚氧乙烯 60 氢化蓖麻油小鼠腹腔注射的 LD_{50} > 12.5g/kg，大鼠口服的 LD_{50} > 16.0g/kg。但是本品人和动物静脉注射有较严重的致敏性，有多起死亡的报道，必须注意。

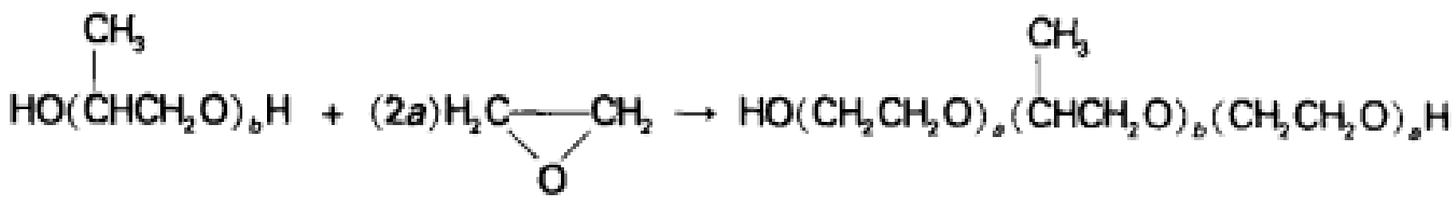
三、泊洛沙姆

1. 化学结构和制备

泊洛沙姆（Poloxamer）是聚氧乙烯 - 聚氧丙烯嵌段共聚物的非专利名。《中国药典》（2005 年版）二部已收载供口服用的泊洛沙姆。

泊洛沙姆系以 1mol 丙二醇与（$b-1$）mol 环氧丙烷为起始原料，在碱金属氢氧化物的催化下，先行聚合成含 b 个链节的聚氧丙烯链段，再与 $2a$ mol 环氧乙烷在链两侧加成聚合即得。是两端为聚氧乙烯（PEO）、中间为聚氧丙烯（PPO）的三嵌段共聚物，即 PEO - PPO - PEO。基本反应过程为：





常用催化剂是氢氧化钠或氢氧化钾，在聚合完成后，用酸中和聚合体系中的碱，再从产品中去除。共聚物的相对分子质量大小与起始原料用量及配比、催化剂种类和浓度以及原料中水分、反应温度等有关。例如，以氢氧化钾为催化剂，合成产物的相对分子质量一般均在 10 000 以下，而且催化剂用量越大，相对分子质量越低。这是由于所使用的环氧化物对阴离子增长活性较小以及同时发生向单体的转移反应。

根据聚合中环氧乙烷和环氧丙烷的配比，泊洛沙姆具有一系列不同相对分子质量和聚氧丙烯、聚氧乙烯含量的品种。其命名规则是在 Poloxamer 后附以三位数字组成的编号，前二位数乘以 100 为聚氧丙烯链段的近似相对分子质量，第三位数乘以 10 为聚氧乙烯链段在共聚物中的重量百分比。例如，Poloxamer 188，前两位数是 18，表示聚氧丙烯链的相对分子质量为 18 × 100 = 1800（实际为 1750，取整数）；第三位数是 8，表示聚氧乙烯链相对分子质量占总数的 80%，由此推算该共聚物的相对分子质量为 9000（实际为 8350）。在 Poloxamer 的命名规则中，最后一位数是 7 或者 8 的共聚物均是固体，5 以

下的则是半固体或液体。

该类共聚物由 BASF 公司生产，商品名为普流罗尼（1），在美国指药用级别和工业级别的泊洛沙姆，而其商品名 Lutrol 的产品在欧洲指药用级别的材料。(1)

表 5－12 列出国际市场典型的泊洛沙姆的结构及一些物理性质。

表 5－12　泊洛沙姆的结构与物理性质

Poloxamer 通用名	Pluronic 商品名	a	b	M_n	mp（℃）	溶解度		
						95% 乙醇	丙二醇	水
124	L－44	12	20	2029～2360	16	易溶	易溶	易溶
188	F－68	80	27	7680～9510	52～57	易溶	不溶	易溶
237	F－87	64	37	6840～8830	49	易溶	不溶	易溶
338	F－108	141	44	12700～17400	57	易溶	略溶	易溶
407	F－127	101	56	9840～14600	52～57	易溶	不溶	易溶

2. 性质

相对分子质量较高的泊洛沙姆为白色、蜡状、可自由流动的球状颗粒或浇注固体，相对分子质量较低的泊洛沙姆为半固体或无色液体。基本无臭、无味。固体密度为 1.06g/cm^3，其理化性质与型号有关。

（1）溶解性　从表 5－12 可以看出，泊洛沙姆是由不同比例聚氧乙烯链段和聚氧丙烯链段构成的嵌段共聚物，其中聚氧乙烯链段相对分子质量比例在很大范围内变动。由于聚氧乙烯的相对亲水性和聚氧丙烯的相对亲油性使这类共聚物具有极不相同的表面活性，且有从油溶性到水溶性的多种产品，属于非离子型表面活性剂。

随着共聚物中聚氧乙烯部分的增加，泊洛沙姆的水溶性逐渐增大。相对分子质量较大而且聚氧乙烯链节数很低的 Poloxamer 401、402、331、181 等几乎不溶于水或溶解度很小（<1%），聚氧乙烯比例在 30% 以上的共聚物，则无论相对分子质量大小，在水中均易溶解（>10%）。

除极少数低氧乙烯含量的共聚物（如 Poloxamer 101、122）溶于矿物油和乙二醇外，绝大多数型号的泊洛沙姆在这两种溶剂中不溶。所有 Poloxamer 均易溶于乙醇和甲苯，但在丙二醇中，相对分子质量较大和氧乙烯比例较高（如 Poloxamer 188）的共聚物不溶或溶解度很小。

（2）昙点　泊洛沙姆水溶液加热时，由于大分子的水合结构被破坏以及形成疏水链构象，发生起浊现象。泊洛沙姆溶解度下降，水溶液发生浑浊的温度（即昙点）随分子中亲水性链段和疏水性链段的比例不同而在很大范围内变化。氧乙烯部分相对分子质量在 70% 以上的泊洛沙姆，即使浓度高达

（1）对于商品名普流罗尼（Pluronic）中，前一位（或前两位）指聚氧丙烯链段的相对分子质量的代号；最后一位数代表聚氧乙烯链段的重量百分比；字母 L、P 或 F 分别代表液态、糊状或片状。

10%，在常压下加热至100℃，仍观察不到起浊现象。随着亲水性减弱（即氧乙烯部分比例下降），昙点迅速降低。例如1% Poloxamer 188、185、184、183、182、181的昙点分别为>100℃、82℃、61℃、34℃、32℃和24℃。在氧乙烯比例相同时，则一般规律是相对分子质量越大，昙点越低。如1% Poloxamer 101、181、231、331、401的昙点分别为37℃、24℃、20℃、15℃和14℃。溶液浓度越高，昙点相应下降。

（3）表面活性　作为高分子非离子型表面活性剂，泊洛沙姆的表面活性亦与结构有关。泊洛沙姆的亲水亲油平衡值（HLB值）从极端疏水性的Poloxamer 401（HLB=0.5）到极端亲水性的Poloxamer 108（HLB=30.5）。氧乙烯链段比例越大，HLB值越高；在氧乙烯链段比例相同的情况下，则共聚物相对分子质量越小，HLB值越高。选择适宜的泊洛沙姆单独使用或配合使用，容易取得乳化液体所需要的HLB值。

聚氧乙烯链段较小，而聚氧丙烯链段较大以及相对分子质量较高的泊洛沙姆品种具有较强的润湿能力。含10%氧乙烯链段的Poloxamer 101、231、331、401等均具良好的润湿性。其中以Poloxamer 401相对分子质量最大，对于像油这类疏水性物质的铺展效果最佳，而且在室温至60℃的温度范围内均保持不变。

泊洛沙姆的增溶能力较弱。虽然该大分子在水中也能形成胶团，但其临界胶团浓度及其缔合数尚无定论。泊洛沙姆在水中可能是形成单分子胶团，也可能形成2~8个大分子缔合而成的胶团。其中以聚氧丙烯链段为内核，以聚氧乙烯链段为栅状层。由于聚氧丙烯作为疏水基团实际上与非极性或弱极性化合物的亲和能力并不强，大量醚氧原子的存在依然在内核形成相当亲水的环境，同时，作为高分子物质，与小分子表面活性剂相比，在相同浓度下，胶团数量很少，所有这些因素限制了泊洛沙姆的增溶性能。

（4）凝胶作用　除一些相对分子质量较低的泊洛沙姆品种外，多数泊洛沙姆在较高浓度时即形成水凝胶。泊洛沙姆存在两个临界温度，即较低溶液-凝胶转变温度（LCST）和较高凝胶-溶液转变温度（UCST），较高浓度的泊洛沙姆水溶液在这两个温度之间即形成水凝胶。相对分子质量越大，凝胶越易形成。相对分子质量在8000以上的泊洛沙姆，凝胶形成浓度约在20%~30%。这种凝胶可以通过加热其溶液然后冷却至室温，或者在5~10℃冷藏其水溶液然后转移至室温环境下自然形成。循环加热和冷却可使凝胶发生可逆的变化，但不影响凝胶的性质。这种凝胶化作用是泊洛沙姆分子间形成氢键的结果。

利用泊洛沙姆分子端羟基的反应性，通过γ-辐射或丙烯酰衍生化，可以制备其水不溶性的凝胶。低剂量的γ-射线下形成的凝胶在振摇时仍能恢复成溶液；高剂量辐射下得到的水凝胶则在一般情况下不再可逆；而使用丙烯酰氯取代端羟基后聚合形成的凝胶则具有稳定的化学交联结构。

泊洛沙姆水溶液在酸、碱和金属离子存在下稳定，但易长霉。

泊洛沙姆 188 与苯酚、羟苯酯类有一定的配伍禁忌，这取决于相对浓度。

3. 应用

本品收载于 USP/NF、BP、EP 和中国药典，并收载于 FDA 的《非活性组分指南》中，可用于静脉注射剂、吸入剂、眼用制剂、口服散剂、溶液剂、混悬剂和糖浆剂、局部用制剂。目前中国药典规格只供口服用。

泊洛沙姆为非离子型表面活性剂，在药剂中主要作为乳化剂和增溶剂。泊洛沙姆可作静脉注射脂肪乳剂的乳化剂，其中 Poloxamer 188 具有最佳乳化性能和安全性，以 Poloxamer 188 为乳化剂的乳剂，由于昙点较低，经热压灭菌，乳剂物理稳定性将受一定程度的影响。

在口服制剂中，主要利用水溶性泊洛沙姆作为增溶剂、乳化剂和稳定剂。其增加药物的溶出速率和体内吸收的作用可能是泊洛沙姆润湿、增溶以及减缓胃肠蠕动、延长吸收时间的综合结果。

高相对分子质量的亲水性泊洛沙姆是水溶性栓剂、亲水性软膏、凝胶、滴丸剂等的基质材料。在一些化妆品以及牙膏中亦曾作为基质材料使用。近年来，利用高相对分子质量泊洛沙姆水凝胶具有的温度敏感性，制备热敏型脉冲式释药的控释、缓释制剂，如埋植剂、长效滴眼液等。

微粉化的 Poloxamer 188 和 Poloxamer 407 还用于口服固体制剂中以增加药物的生物利用度或作为水溶性润滑剂。

泊洛沙姆的其他应用包括：在液体药剂中用作增黏剂、分散剂、助悬剂；在化妆品中用作乳化剂、润湿剂和香精的增溶剂等。

近 20 年来，泊洛沙姆或 PEG 作为生化试剂应用于血浆蛋白的分离是一种理想而有效的方法。由于一般水溶性聚合物（如 PEG）难与最终产品分离，泊洛沙姆不溶血，且其处理血浆过程一般在室温和低温条件下进行，在低于室温时，血浆中各种蛋白，在泊洛沙姆 108 溶液中有不同溶解度，能形成不溶性络合物，已经成功地被应用于白蛋白、免疫血清球蛋白，第 8 因子浓缩制剂和复合凝血酶原等的分离、精制。

泊洛沙姆的常用浓度为：脂肪乳剂或微囊 0.3%，香料增溶剂 0.3%，全氟碳静脉乳剂 2.5%，凝胶剂 15% ~50%，铺展剂 1%，稳定剂 1% ~5%，栓剂基质 5% 或 90%，片剂包衣 10%，片剂赋形剂 5% ~10%，湿润剂0.01% ~5%。

4. 安全性

狗和家兔的毒性试验表明，5%（*W/V*）和 10%（*W/V*）的泊洛沙姆溶液对眼、皮肤和牙龈无刺激性、无致敏性。

以 0.5g/（kg·d）剂量给家兔静脉注射泊洛沙姆 14 天，未见明显的不良反应。狗体内进行的相似试验亦未见副作用。在 2 年的试验中，大鼠食用含 3%（*W/W*）和 5%（*W/W*）的泊洛沙姆的食物，未出现任何显著的毒性症状；但泊洛沙姆的含量达 7.5%（*W/W*）时，大鼠的生长率有降低。

在 25℃时，浓度为 0.001% ~10%（*W/V*）的泊洛沙姆溶液在 18h 内对

红细胞无溶血作用。

Poloxamer 188 大鼠口服的 LD_{50}为 9.4g/kg，大鼠静脉注射的 LD_{50}为 7.5g/kg；小鼠口服的 LD_{50}为 15g/kg，小鼠静脉注射的 LD_{50}为 1g/kg。Poloxamer 188 在体内不被代谢，以原形由肾脏排出。

参 考 文 献

[1] 郑俊民．药用高分子材料学［M］．北京：中国医药科技出版社，2000，136－185.

[2] 平其能．药用聚合物的理论与实践［M］．北京：中国医药科技出版社，1992.

[3] 郑俊民译．药用辅料手册［M］．北京：化学工业出版社，2005.

[4] 国家药典委员会．中华人民共和国药典［S］．二部．2005 年版．北京：化学工业出版社，2005.

[5] 严瑞煊．水溶性聚合物［M］．北京：化学工业出版社，1998.

[6] 丁雪鹰，高申，张仰眉．聚氧乙烯在口服控释制剂中的应用［J］．中国新药杂志，2004，13：1123－1126.

[7] 陆彬．药物新剂型与新技术［M］．2 版．北京：人民卫生出版社，2005.

[8] 王明坤，方晓玲．泊洛沙姆在药剂学中的应用［J］．中国医药工业杂志，2002，33：621－624.

第六章

其他药用高分子材料、预制品

本章所介绍的内容涉及近年来新剂型的发展显现的特种药用高分子材料，如生物可降解聚合物、压敏胶、聚合物球形颗粒和预混辅料等，它们或具有促进和改善药物的传递作用或提高药物制剂的质量，在药物制剂的可持续发展中具有重要的地位。

第一节　供药用的生物可降解聚合物

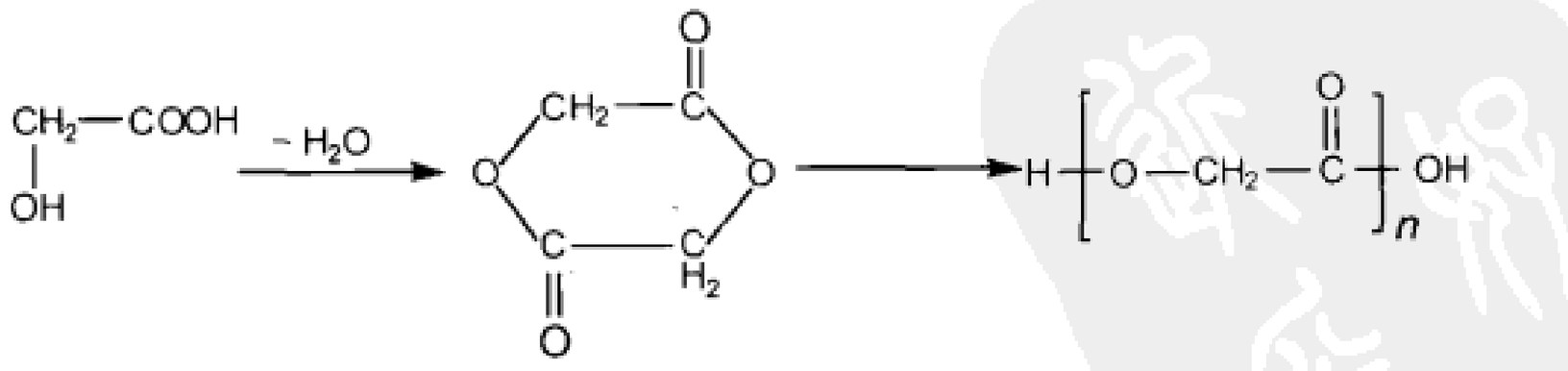
一、聚酯及其共聚物

（一）聚乙醇酸

1. 化学结构和制备

聚乙醇酸（polyglycolic acid，PGA）又称为聚乙交酯（polyglycolide），常采用乙醇酸（羟基乙酸）脱水缩聚法制备，其他还有卤代乙酸聚合以及一氧化碳－甲醛共聚法。

乙醇酸直接缩聚得到的 PGA 相对分子质量不高。可以先将乙醇酸制成二聚体乙交酯（glycolide）后再开环聚合制备得到 PGA。



乙醇酸　　乙交酯　　聚乙醇酸（PGA）

2. 性质与应用

聚乙醇酸为线性的脂肪族聚酯，结晶度高（40% ~50%），机械性能好。熔点为 224 ~226℃。聚乙醇酸不溶于常用的有机溶剂，只溶于三氟异丙醇，T_g 为 36℃。

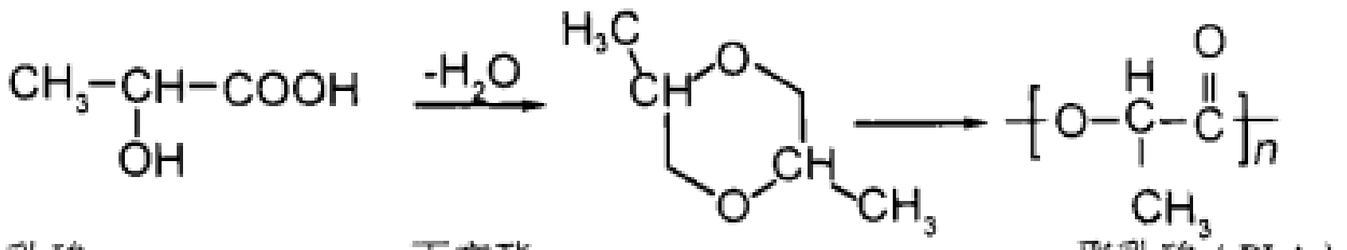
聚乙醇酸具有良好的生物降解性，在机体内聚乙醇酸分解后进入代谢循环系统，并最终分解成为 CO_2 和水。在现有的体内可吸收聚合物中，聚乙醇酸的降解速度比聚乳酸、聚己内酯都要快，尤其是力学强度衰减很快。一般条件下，PGA 在组织中 14 天后强度就下降 50% 以上，28 天后下降 90% ~ 95% 以上，这使其应用范围受到了限制，常常需要与其他聚酯共聚。

由聚乙醇酸制得的 Dexon® 为世界上第一个合成的可吸收手术缝合线。聚乙醇酸也是最早用于骨折内固定物的可吸收性聚合物之一。

（二）聚乳酸及乙醇酸 - 乳酸共聚物

1. 化学结构和制备

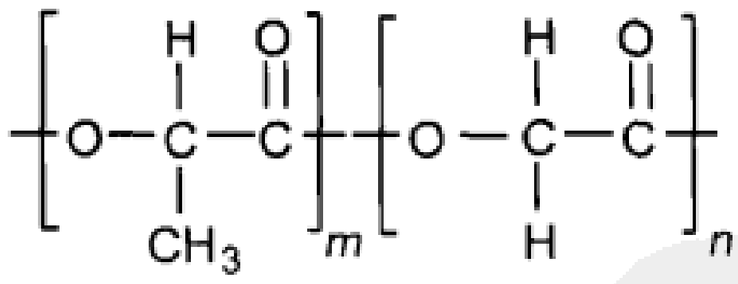
聚乳酸（polylactic acid，PLA）又称为聚丙交酯（polylactide），也可以利用乳酸直接缩聚制备，但得到的聚合物相对分子质量较低。可先将乳酸制成二聚体丙交酯（lactide），然后在酸催化剂及有机金属化合物催化剂（医药用聚乳酸一般选用低毒性三羟基铝）存在下开环聚合：



乳酸　　丙交酯　　聚乳酸（PLA）

我国已有多家企业生产 PLA，PLA 的热力学性能与传统塑料存在巨大差异，使目前加工 PLA 的注塑机很难满足需求。

乳酸 - 乙醇酸共聚物（polylactide - polyglycolide，PLGA）通常采用丙交酯和乙交酯，在羟基铝等催化剂下进行开环缩合制备，其化学结构式如下：



PLGA

2. 性质与应用

乳酸是光学活性物质，因此聚乳酸有聚 D - 乳酸（PDLA）、聚 L - 乳酸（PLLA）和聚 D, L - 乳酸（PDLLA）。PDLA 属高结晶性聚合物，结晶度在 37% 左右，不易加工。PLLA 为半结晶聚合物，熔点为 185℃，具有优良的力学强度并且降解时间很长（一般为 3 ~ 3.5 年），是制作内植骨固定装置的理想材料。PDLLA 系无定形聚合物，T_g 为 65℃。降解和吸收速度较快，一般为 3 ~ 6 个月。适合用于药物控释系统，也可作为软组织修复材料。

聚乳酸降解属水解反应，降解速度与其相对分子质量和结晶度有关。相对分子质量越高，降解越慢。降解首先发生在聚合物无定形区，降解后形成

的较小分子链可能重排成结晶，故结晶度在降解开始阶段有时会升高。在约21天后，结晶区大分子开始降解，机械强度减弱。50天后，结晶区完全消失。像聚乳酸这类聚酯材料，一般在降解初期，材料的外形和重量并无明显变化。例如聚乳酸大约在60天内已有50%左右酯键断裂，但依然能保持原来的状态和重量。随着相对分子质量减少和一些疏水性甲基从大分子链上断裂，聚合物的亲水性和溶解性增大，水分子扩散进入材料的速度加快，水解反应自动加速，材料明显失重和溶解直至完全消失。

调节丙交酯和乙交酯的比例可以得到不同结晶度的PLGA。PLGA的降解亦属水解反应。水解速度在很大程度上取决于共聚单体的配比。共聚物的结晶度均低于各自的均聚物。在等摩尔配比时，共聚物的结晶度最低，降解速度也达最大。体外水解研究表明，当共聚比例一定时，聚合物的水解速度随相对分子质量的增加而减小，相应的释药速度也下降。在等摩尔配比共聚的材料中，相对分子质量为4.5×10^5的共聚物在80天内释药量仅为相对分子质量为1.5×10^5共聚物的1/2左右。

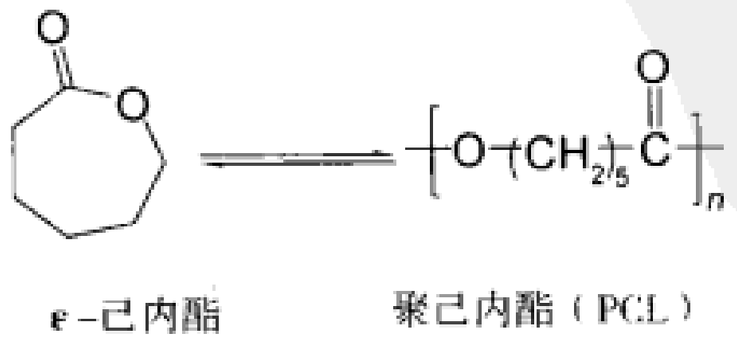
聚乳酸具有很好的可生物降解性，同时也具有良好的生物相容性和生物可吸收性。1997年FDA批准作为医用手术缝合线以及注射用微囊、微球、埋植剂等制剂的材料。

目前基于PLA、PLGA的缓释制剂已正式上市的产品有三种：促黄体激素释放激素LHRH类药物戈舍瑞林（goserelin）的皮下植入剂Zoladex®；亮丙瑞林（leuprolide）微球Lupron®，为冻干粉针或肌内注射混悬剂；促性腺激素释放激素TRH类药物曲普瑞林（tritorelin）微球Decapeptyl®，为冻干粉针或肌内注射混悬剂。正在研究的药物还有抗肿瘤药物、激素类药物、多肽、蛋白质药物、疫苗等控释体系。

（三）聚己内酯及乙醇酸－己内酯共聚物

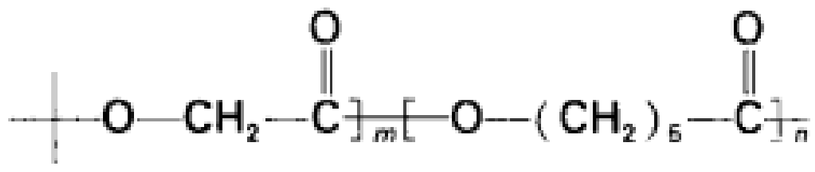
1. 化学结构和制备

聚己内酯（polycaprolactone，PCL）是以ε－己内酯（ε－caprolactone）单体开环聚合而成。阳离子、阴离子和络合离子型催化剂都可以引发聚合。常用的方法是用辛酸亚锡催化，在140～170℃熔融本体聚合。根据聚合条件的不同，PCL的相对分子质量可从几万到几十万。



ε－己内酯　　聚己内酯（PCL）

乙交酯－ε－己内酯的共聚物（PGA－PCL）可用乙交酯与ε－己内酯在本体溶液中引发共聚可制得PGA－PCL。



PGA – PCL

2. 性质与应用

PCL 是半结晶态聚合物，熔点很低，只有 60℃，T_g极低，为 –62℃，在室温下为橡胶态。具有较高的热稳定性，分解温度为 350℃。

PCL 及其单体无毒并具有很好的生物相容性和生物降解性，在生理条件下可发生水解，有些交联的 PCL 可被酶解。低相对分子质量的碎片被巨噬细胞内吞并在细胞内降解。与 PGA 和 PLA 具有类似的组织反应和吸收代谢过程。但 PCL 的降解速度比 PGA 和 PLA 要慢得多，在体内完全吸收和排泄要 2 ~4 年，且相对分子质量越大，降解越慢。常常与其他聚合物进行共聚或共混来提高熔点和生物降解性。

在生物降解的聚酯材料中，PCL 对小分子药物有很好的通透性，可作为溶蚀的药物扩散型控释装置。可制成（毫）微球、微囊、膜、纤维等制剂。PCL 长效避孕埋植剂（Capronor®，美国；CaproF®，中国）已进入临床研究阶段。

由于 PCL 比 PGA 有更好的疏水性，体内降解缓慢，常常用其与 PGA 共聚，PGA – PCL 可改善加工性和控制体内外降解速率，更适合作为药物控释载体。

（四）聚酯 – 聚乙二醇共聚物

1. 化学结构和制备

聚乙二醇 – 聚乳酸（PEG – PLA）和聚乙二醇 – 聚己内酯（PEG – PCL）等聚酯 – 聚乙二醇共聚物最常用的制备方法为亚锡类化合物作催化剂，通过聚乙二醇的单甲醚（mPEG）与丙交酯或己内酯开环聚合。化学结构式如下：

$HO\,[COCH(CH_3)O]_m\,[CH_2CH_2O]_nCH_3$　　$HO[CO(CH_2)_5O]_m\,[CH_2CH_2O]_nCH_3$

mPEG – PLA　　mPEG – PCL

2. 性质与应用

聚酯与 PEG 的两亲性嵌段共聚物如聚乙二醇 – 聚乳酸（PEG – PLA）、聚乙二醇 – 聚己内酯（PEG – PCL）等可溶于 *N*, *N* – 二甲基甲酰胺、乙酸乙酯、四氢呋喃、丙酮、二氯甲烷、三氯甲烷等溶剂中。不溶于醇类溶剂如甲醇、乙醇等。在水中可自组装成壳核结构的胶束。

它们在水环境中自组装形成具有纳米级粒径的球形核壳结构，称为聚合物胶束。聚合物胶束的研究在近二十年来已经成为药物传递系统研究领域的一个热点。主要可用于药物增溶、缓控释制剂和靶向制剂。聚合物胶束的内核作为疏水性物质，如疏水性药物紫杉醇、阿霉素、蛋白质、DNA 等的微贮库，亲水性外壳可以增强胶束在水性生物介质的分散性和稳定性，并与生物介质相容。胶束纳米尺寸具有的 EPR（enhanced permeability and retention）效应能增强其组织渗透性和细胞穿透性，减少网状内皮系统（reticuloendothelial system，RES）的吞噬。聚酯与 PEG 的两亲性嵌段共聚物胶束作为难溶性抗肿

瘤药物的载体已处于临床研究阶段。如 PEO－b－PDLLA 紫杉醇胶束制剂（PAXCEED®）在加拿大进入 II 期临床研究，用来治疗风湿性关节炎和牛皮癣。同样的 PEO－b－PDLLA 紫杉醇胶束制剂（Genexol® －PM）在韩国进入 II 期临床研究，用于治疗卵巢和乳腺癌。

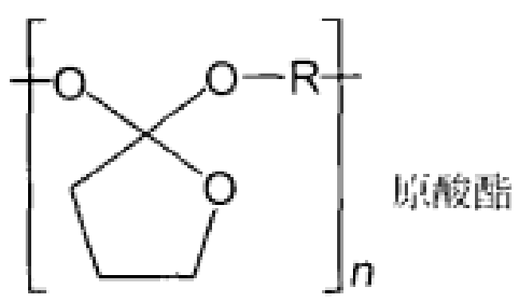
3. 安全性

PLA、PGA 和 PLGA 已列入 FDA GRAS 安全化合物。可生物降解、生物相容和可生物吸收，降解产物无毒，无致畸、无致癌性。可用于植入或注射药物制剂。其他可生物降解脂肪族聚酯，在水性环境下，通过酯链断裂水解成无毒的羟羧酸，通过枸橼酸循环最终代谢成二氧化碳和水，一般被认为是安全的，多用于新型的药物装置和传递系统。

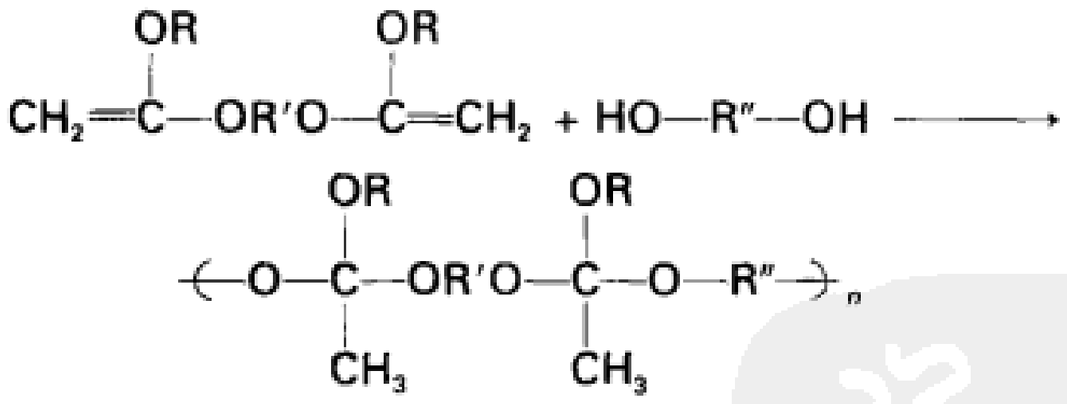
二、聚原酸酯

1. 化学结构和制备

聚原酸酯（polyorthoesters，POE）是一种人工合成的生物可降解高分子材料，通过多元原酸或多元原酸酯与多元醇类在无水条件下缩合形成原酸酯键而制得。合成聚原酸酯的常用方法有 3 种：二元醇与原酸酯或原碳酸酯经酯交换制备 POE；双烯酮与多元醇反应；烷基原酸酯与三元醇聚合。



以下为二烯酮酸与二元醇制备原酸酯的合成路线：



2. 性质

聚原酸酯为疏水型聚合物，不溶于水，在水溶液中也不发生溶胀，可溶于环己烷、四氢呋喃等有机溶剂。玻璃化转变温度 >37℃。聚原酸酯在酸性条件下易水解，在碱中稳定。在生物体内的降解是由原酸酯键处的水解反应引起的，降解最终产物为二醇及 γ－羟丁酸等水溶性的小分子，容易被生物体所代谢。降解过程主要发生在材料表面，为表面溶蚀型。

3. 应用

已有作为药物如避孕药和戒毒药的缓控释材料。

4. 安全性

毒性很低，但对人体有局部刺激性，但没有法定文献材料收载。

三、氨基酸类聚合物

1. 化学结构和制备

氨基酸类聚合物［poly（amino acid）］通常可分为3种：

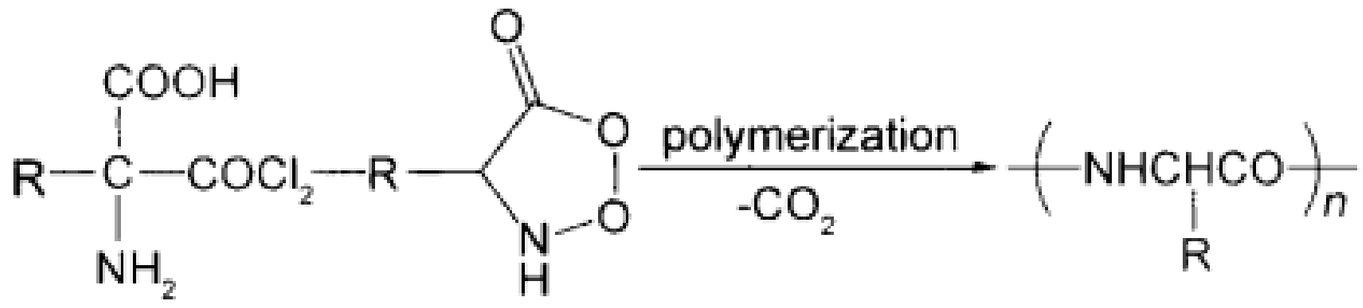
聚氨基酸：是α－氨基酸之间由肽键相连组成的合成聚合物。如聚天冬氨酸、聚谷氨酸等。

假性聚氨基酸：是α－氨基酸之间由非肽键相连组成的合成聚合物。如聚氨酯－碳酸酯等。

氨基酸共聚物：聚合物主链由氨基酸和非氨基酸单元组成。如聚乙二醇与天冬氨酸、赖氨酸的共聚物等。

氨基酸类聚合物的制备方法有：碳酰氯的*N*－羧酸酐法（NCA法）、活性酯法和发酵法等。氨基酸类聚合物作为药用材料研究最多的有聚天冬氨酸［poly（L－aspartic acid），PASP］、聚谷氨酸（polyglutamic acid，PGA）、聚L－赖氨酸［poly（L－lysine），PLL］等以及聚天冬氨酸及其衍生物与PEG的两亲性共聚物如聚氧乙烯－聚天冬氨酸－阿霉素［PEO－b－P（Asp）－DOX］、聚氧乙烯－聚（4－苯基－1－丁酸酯）－L－天冬酰胺（PEO－b－PPBA）等。

氨基酸类聚合物通过同种氨基酸均聚或不同氨基酸共聚制得。以下为采用NCA法制备氨基酸类聚合物的合成路线：



2. 性质

聚氨基酸具有优良的生物相容性和生物降解性。体内降解主要是酶解，降解成相应的氨基酸单体，可代谢或被机体吸收和排泄。

将功能性侧链基键入聚合物主链，以改变材料的亲疏水性、荷电性和酸碱性等方法来调节药物的扩散速度与材料自身的降解进度。也可将药物键合到材料上，形成聚合物前药（polymeric prodrugs）。

3. 应用

聚氨基酸材料用作缝合线材料，人工皮肤等，在药物控释领域已被广泛用于计划生育、抗肿瘤等药物中。

PEO－b－P（Asp）－DOX和PEO－b－PPBA制成抗肿瘤药物阿霉素和紫杉醇的胶束制剂，在日本已分别进入Ⅱ和Ⅰ期临床，PEO－b－P(Asp)－DOX用于治疗转移的胰腺癌。

4. 安全性

具有优良的生物相容性和生物降解性，降解产物为氨基酸单体，无毒。但没有法定文献材料收载。

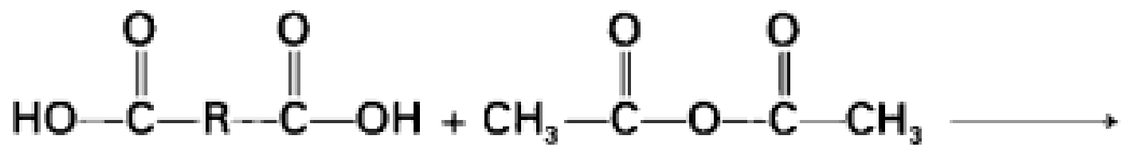
四、聚酸酐

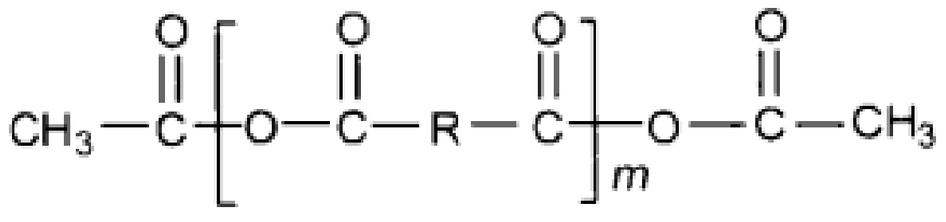
1. 化学结构和制备

聚酸酐（polyanhydride）是单体通过酸酐键相连的聚合物。已合成的聚酸酐种类很多，可分为芳香族聚酸酐、脂肪族聚酸酐、杂环聚酸酐、交联聚酸酐等。

聚酸酐可通过缩聚和开环聚合而得。缩聚包括：熔融、溶液和界面缩聚，其中最常用的是熔融缩聚法，溶液缩聚法所得的产物相对分子质量相对较低。

熔融缩聚使用二羧酸与乙酸酐在一定温度下先制备成二元酸酐预聚体，再在真空下加热缩合，可制成相对分子质量 10～20 万的聚酸酐。





2. 性质

酸酐键具有水不稳定性，容易水解成二酸单体。聚酸酐以表面溶蚀方式降解。通过选择两种羧酸的种类和组成比例，可以有效控制聚合物的性能和降解速度，降解时间可从几天到几年。

聚酸酐的降解速率与其结构密切相关，共聚物的组成对聚酸酐的降解速率影响很大。脂肪族聚酸酐的降解比其他聚酸酐要快，如脂肪族聚二酸酐的水解非常快，几天就完成了。而芳香族聚酸酐的完全降解则需要几年。调节两者的比例可获得合适的降解时间。聚酸酐的水解受介质的 pH 影响也很大，由于水解而成的低聚物在酸性条件下的溶解性差，因此降解就慢，而碱性介质可加快低聚物的溶蚀，提高降解速率。

3. 应用

聚酸酐作为一种新型药物控释材料，已广泛应用于抗肿瘤药物、抗生素药物、多肽、蛋白质药物等的研究。应用于药物控释的聚酸酐有：聚［1,3－双（对羧基苯氧基）丙烷－癸二酸［P(CPP－SA)］、聚富马酸酐－癸二酸［P(FA－SA)］、聚芥酸二聚体－癸二酸［P(EAD－SA)］、聚脂肪酸二聚体酸酐－癸二酸［P(FDA－SA)］等。

卡氮芥 BCNU－P(CPP－SA) 控释片（Gliadel®）于 1996 年被 FDA 批准用于治疗复发性恶性脑胶质瘤。目前聚酸酐局部控释给药系统如紫杉醇、喜树碱、氟尿嘧啶、铂类等抗肿瘤药物与 P(CPP－SA)、P(FDA－SA) 等聚酸酐已应用于各种肿瘤的治疗。有的已进入临床前研究和临床研究。

庆大霉素－P(EAD－SA)（Septacin）用于骨髓炎的治疗已在美国进入Ⅱ期临床研究。

另外，聚酸酐毫微球可作为胰岛素及 DNA 口服给药载体。肝素－P(EAD

-SA）治疗内皮损伤，布比卡因（Bupivacaine）、二丁卡因（Dibucaine）与P(CPP-SA)、P(EAD-SA）组成的长效局部麻醉制剂可用来治疗慢性疼痛、手术镇痛和新生儿疼痛，并可降低全身副反应。

交联聚酸酐比未交联的聚酸酐具有抗压强度大、力学性能好和降解时间长的特点，可用作骨科材料。

聚酸酐在高温加工时能与多种胺类发生化学反应，因此需要根据所包埋药物的性质选择合适的加工条件。

4. 安全性

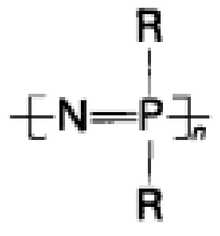
聚酸酐在生物体内降解成二酸，在几周到几个月之间完全从体内消失。毒理学研究表明：聚酸酐的细胞毒性极小，无致炎、致热、致突变、致畸作用。

五、聚磷腈

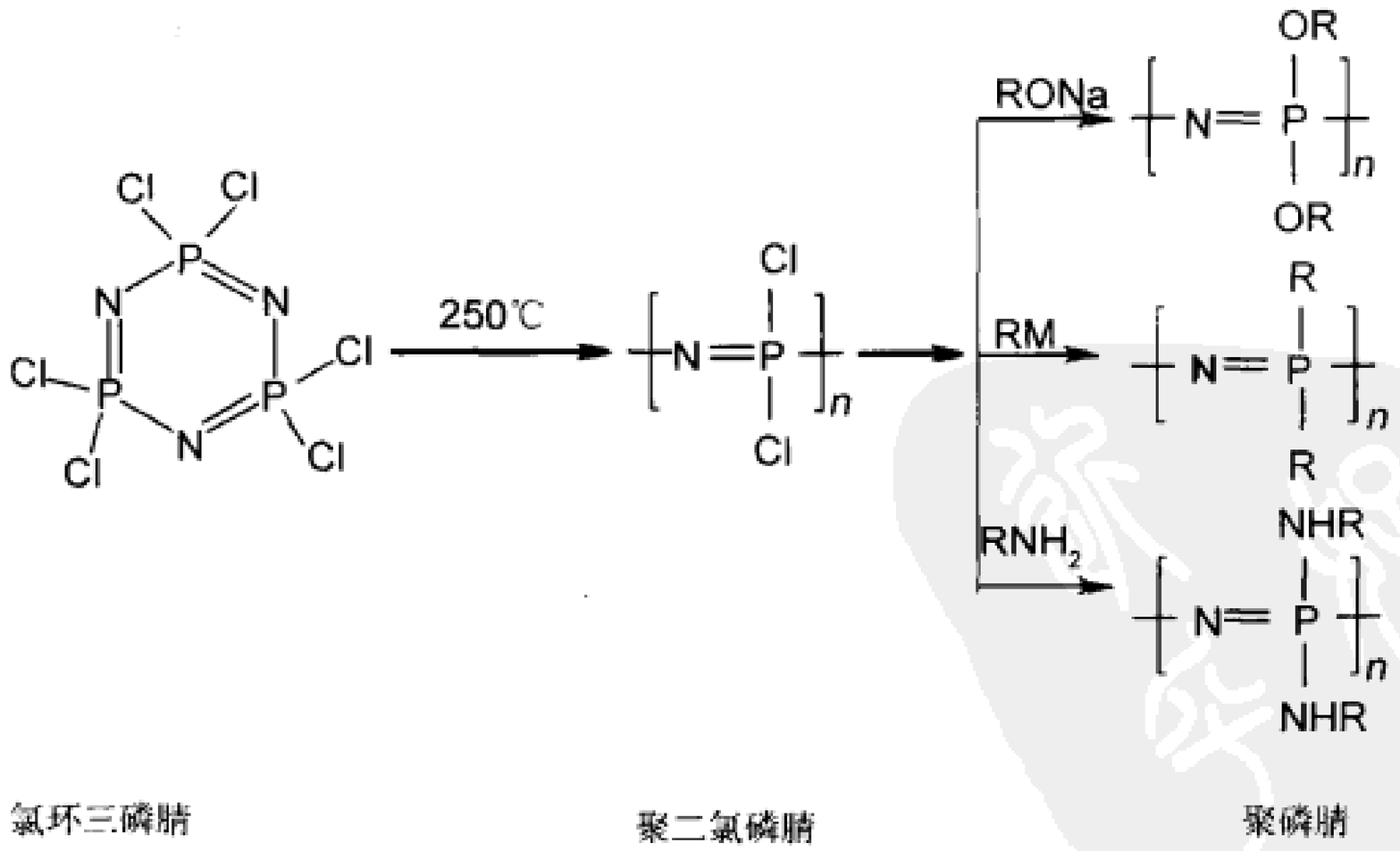
1. 化学结构和制备

聚磷腈（polyphosphazenes）是一类主链结构以磷、氮原子交替组成的新型无机高分子。

聚磷腈最常见的制备方法是将氯环三磷腈开环聚合生成活泼中间体聚二氯磷腈，然后通过各种取代反应，制备各种聚磷腈化合物。



聚磷腈通式



氯环三磷腈　　聚二氯磷腈　R为烷基、芳基等　　聚磷腈

2. 性质

聚磷腈具有较好的主链柔顺性，玻璃化转变温度较低，兼有无机和有机

聚合物的性能。聚磷腈热稳定性高，在300℃才开始降解。聚磷腈具有耐水、耐溶剂、耐油、耐辐射、耐溶剂、耐低温等特点。

聚磷腈具有优良的生物相容性和生物降解性。聚磷腈的降解主要是侧链水解，有水敏性侧链存在时，聚合物受腐蚀使水敏性侧链断裂，导致主链上磷氮键不稳定发生降解，降解产物为无毒的磷酸盐、氨和相应的侧链。聚磷腈的降解速率由键的稳定性、聚合物基质的渗水性、降解产物的溶解性及环境温度、pH等所决定。

聚磷腈的生物相容性、降解速率和材料的物理化学性质等都可以通过侧链的设计来改变。侧链经过修饰的聚磷腈根据亲疏水性的不同，分为疏水性线型聚磷腈和亲水性线型聚磷腈。

3. 应用

疏水性线型聚磷腈用于制备蓄积式、均混式埋植剂和微球制剂，而亲水性线型聚磷腈则常常交联形成水凝胶释药基质。聚磷腈可用作人体可置换性材料，如人造心脏、人造血管、人造皮肤和其他代用器官等。

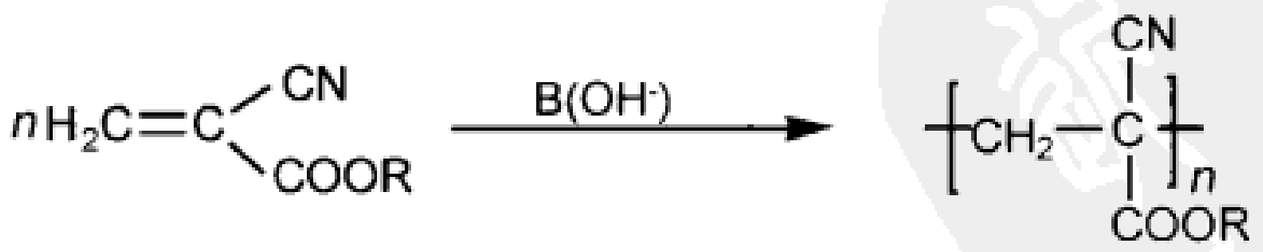
4. 安全性

聚磷腈具有生物相容性和生物降解性，降解产物为氨、磷酸盐、烷基、芳基化合物和水等，无毒。

六、聚α-氰基丙烯酸烷基酯

1. 化学结构和制备

聚α-氰基丙烯酸烷基酯［poly（alkylα-cyanoacrylates），PACA］的品种有聚氰基丙烯酸甲酯（PMCA）、聚氰基丙烯酸乙酯（PECA）、聚氰基丙烯酸丁酯（PBCA）、聚氰基丙烯酸异丁酯（PIBCA）、聚氰基丙烯酸己酯（PHCA）、聚氰基丙烯酸异己酯（PIHCA）等。单体为氰基丙烯酸烷基酯。由于PACA在体内的降解速度与烷链的长度成反比，细胞毒性随链加长而减小，故对PBCA的研究较多。聚氰基丙烯酸烷基酯可通过自由基、阴离子或两性离子聚合制备。



R=—CH_3，—C_2H_5，—C_3H_7，—C_4H_9等

2. 性质

PACA可溶解于醚类溶剂。聚氰基丙烯酸甲酯、乙酯和丁酯可溶解于强极性溶剂如硝基苯、乙腈和*N*，*N*-二甲酰胺（DMF），但可能会发生降解。聚氰基丙烯酸丁酯还可溶于四氢呋喃（THF）。

PACA在中性介质中降解缓慢，在碱性条件和酯酶作用下降解速度加快，

降解产物分别为甲醛、氰基醋酸酯和相应的一元醇、聚α－氰基丙烯酸。由于碱水解会产生甲醛，因此具有毒性。但体内降解方式主要为酯酶降解。水解速率随pH降低而减慢，且随着烷链的增长降解明显降低，属于本体降解。细胞毒性与降解速度有关，并有随链增长而减小倾向。

3. 应用

聚氰基丙烯酸酯自1955年由美国Eastman公司合成，最初作为手术黏合剂。聚α－氰基丙烯酸酯由于具有毒副作用小、生物相容性好、生物可降解等特性，广泛应用于纳米给药系统，如抗肿瘤药物（如多柔比星、紫杉醇）、核苷酸、多肽和蛋白质药物（如胰岛素）的控释系统。

PACA可用于眼部给药，具有比普通滴眼液更长的消除半衰期。

4. 安全性

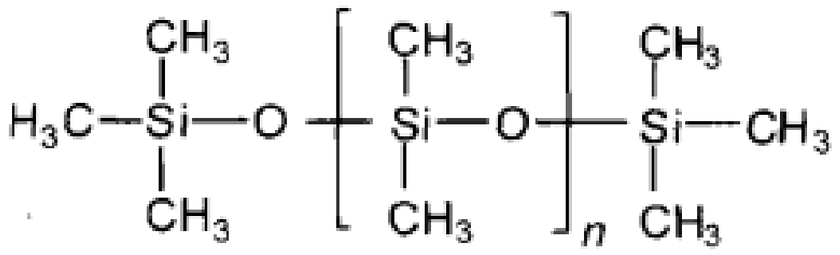
PACA安全、无毒、无致畸、无致癌、无致突变作用，但没有法定文献材料收载。

第二节　供药用的其他聚合物

一、二甲基硅油

1. 化学结构和制备

二甲基硅油（dimethicone，简称硅油）是一系列不同黏度的低相对分子质量聚二甲氧基硅氧烷的总称。其化学结构式如下：



合成二甲基硅油的起始原料是二甲基二氯硅烷。二甲基二氯硅烷在25℃水解成不稳定的二元硅醇，在酸性条件下，以六甲基二硅氧烷为封端剂，二元硅醇即缩合成低黏度（运动黏度小于50mm^2/s）二甲基硅油。

制备高黏度二甲基硅油是将二元硅醇及根据相对分子质量要求的计算量封端剂（2～10mm^2/s的低运动黏度二甲基硅油），在四甲基氢氧化铵催化下，在85～90℃减压缩聚而成。

2. 性质

二甲基硅油是一种无色或淡黄色的透明油状液体，无臭、无味，运动黏度范围在$0.65\times10^6\sim3\times10^6$ mm^2/s。本品最大特点是在应用温度范围内（－40～150℃）黏度变化极小，具有很高的耐热性。二甲基硅油的黏度在－30℃和100℃时仅相差7倍，而标准石油样品可变化1800倍之多。

二甲基硅油具有优良的耐氧化性，可以耐受160℃、2h以上干热灭菌。在150℃以上有氧环境中由于分子链上的甲基逐渐被氧化成甲醛并发生交联，黏度逐渐升高；继续加热至250～300℃或加入适量催化剂（如过氧化物），二甲基硅油转变成凝胶或固化。在更高温度，二甲基硅油可燃烧灰化。本品对大多数化合物稳定，但在强酸、强碱中降解。在非极性溶剂中二甲基硅油易溶，随黏度增大，溶解度逐渐下降。它在一些溶剂中的混溶性质如表6－1。

表6－1　二甲基硅油的溶解性质

溶解性	溶剂
溶解	苯、甲苯、二甲苯、乙醚、三氯甲烷、二氯甲烷、四氯化碳
混溶	羊毛脂、鲸蜡醇、硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、聚山梨酯、脂肪酸山梨坦
部分溶解	乙醇、异丙醇、丙酮、二氧六环
不溶	甲醇、液状石蜡、植物油、甘油、水

二甲基硅油优良的疏水性和较小的表面张力（20.4mN/m），使之能够有效地降低水－气界面张力，具有很好的消泡作用和润滑作用。

3. 应用

二甲基硅油可直接作为药物使用，是有效的胃肠气体消除剂，中国药典（2005年版）二部规定其运动黏度为500～1000mm^2/s。作为制剂辅料，二甲基硅油常用作乳膏以及一些化妆品的添加剂，起润滑作用，最大用量可达10%～30%。二甲基硅油亦是压片润滑剂以及药粉、微丸生产中的抗静电剂。此外，二甲基硅油还可用作消泡剂、脱模剂和糖衣片打光时的增光剂。为防止一些药液对玻璃容器内壁的腐蚀，或者防止药品包装材料成分对药液的影响，有时用二甲基硅油处理容器内壁形成疏水性极强“硅膜”。

含有二甲基硅油的容器若用作注射剂包装时，需进行热原试验。美国NF收载的二甲基硅油的黏度范围较宽，运动黏度为20～$3\times10^4mm^2/s$，以便适合多方面的应用。

4. 安全性

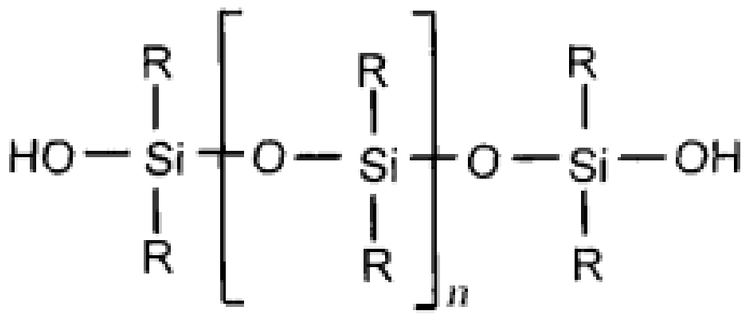
二甲基硅油在生理活性上表现出极端惰性，口服不被胃肠道吸收；用在皮肤上时有极好的润滑效果，无刺激性和致敏性，并能防止水分蒸发以及药物的刺激。但如果产品中存在残留未水解完全的氯硅烷，则遇水可能会释出氯化氢而产生刺激。本品对眼有一时性的刺激作用。由于二甲基硅油在肌肉组织内不被吸收而可能导致颗粒性肉芽肿，故不宜用在注射剂中。

二、硅橡胶

1. 化学结构和制备

硅橡胶（silicone rubber）是以高相对分子质量的线型聚有机硅氧烷为基础，添加某些特定组分，再按照一定工艺要求加工后，制成具有一定强度和伸长率的弹性体。用作医药材料的硅橡胶，主要是已交联并呈体型结构的聚烃基硅氧烷橡胶。

线型结构的高分子聚有机硅氧烷系由高纯度的二烃基二氯硅烷经水解缩聚制得。在有单官能团化合物存在时，产物为低相对分子质量的硅油；当反应中有三官能团化合物存在则导致支链型结构或体型结构（如有机硅树脂）的生成，相对分子质量可高达 $4.0\times10^5\sim8.0\times10^5$。线型聚有机硅氧烷的基本化学结构式为：



R=—CH_3、—C_2H_5或—$CH{=}CH_2$等

改变 R 的结构以及调节不同结构 R 的相对比例，可以应用不同温度和不同方法硫化，硫化后分子链间产生交联键，形成在溶剂中不溶的硅橡胶。常用的硫化方法包括：过氧化物处理、丁基锡或丙基原硅酸酯交联以及辐射交联等。

2. 性质

硅橡胶一般为无色透明的弹性体，或无色透明或带乳白色光的黏稠流体或半固体。硅橡胶具有聚有机硅高聚物的一般特点：耐温性、耐氧化、疏水性、柔软性和透过性等，这些性能均与以—O—Si—为主链重复链节的分子结构、构型、构象以及有机侧链的数量和种类有密切联系，也与其相对分子质量（特性黏数）大小及相对分子质量分布有关。

虽然硅橡胶分子中 Si—O 键极性很强，但由于分子呈螺旋状使偶极矩相互抵消从而消除了键的极性。在分子主链外侧的非极性基团使外界环境中的水分子难与亲水的硅原子相接触，表现出极强的疏水性。整个大分子的这种低极性性质，也使之具有很强的耐臭氧、耐辐射能力以及抗老化性能。

由于聚有机硅氧烷分子结构的对称性，分子主链呈螺旋状而使硅氧键的极性相互抵消，且其侧链一般均为非极性基团，所以分子间作用力很弱，玻璃化转变温度很低，具有良好的耐低温性能和柔软性，而且，在加入填充剂或硫化后，其玻璃化转变温度均不改变，这使之有别于天然橡胶和一般合成橡胶。

Si—O 键的极性近似于离子键，其分子主链的 Si—O 键键能为 452.5kJ/mol，在 250℃以下能正常使用。在高温下主要发生支链的氧化和裂解而主链却没有变化，故具有优异的热氧化稳定性。

有机硅树脂的缺点是拉伸强度较低，例如聚二甲基硅氧烷的拉伸强度为 0.98～2.45MPa，这是硅氧烷分子极性低，分子间力较弱的结果。加入重量为 20%～40% 的微粉硅胶为填料再进行硫化，拉伸强度可提高至 6.86MPa 以上，而且弹性性能亦有所改善，但过量填料和过度硫化均可使其柔软性及弹性下降。

3. 应用

硅橡胶是早已广泛应用的医用高分子材料。由于他的生理惰性和生物相容性，适合于各种人造器官，如心脏瓣膜、膜型人工肺、人工关节、皮肤扩张和颜面缺损修补等；由于其与药物的良好配伍性和具有缓释、控释性，近年来，硅橡胶已用作子宫避孕器、皮下埋植剂以及经皮给药制剂的载体材料，控制黄体酮、18－甲基炔诺酮、睾丸素等甾体类药物的释放可长达1年，释药速度取决于主链结构、侧链基团、交联度以及填料等多种因素。

硅橡胶亦可作为控释包衣材料。将其制成以水为介质的胶乳包衣液，包衣液由平均粒径为200nm、交联的羟基端基封闭的聚二甲基硅氧烷组成，胶乳液的pH为8.2，总固体含量为53.0%。硅橡胶是否适合作为控释包衣材料，主要取决于所形成膜对药物的通透性。为了改变亲水性药物及离子型药物不易透过的缺点，通常在包衣处方中加入水溶性的化合物如PEG、乳糖、甘油等；此外，还需加入二氧化钛等以增加膜的弹性和机械强度。

4. 安全性

硅橡胶口服不易被胃肠道吸收；短期接触对皮肤无刺激性和致敏性；一般对眼无刺激性，某些产品与眼直接接触有一时性的刺激，会出现红肿及不适。

三、离子交换树脂

1. 离子交换树脂结构特性及其制备

离子交换树脂是一类带有功能基团的不溶性惰性高分子材料，可以再生、反复使用，不被生物体吸收。整个分子由三部分组成：具有三维空间立体结构的网状骨架；与网状骨架载体主链以共价键结合的活性基团（亦称功能基团），可以是酸性或碱性基团；与活性基团以离子键结合的带相反电荷的活性离子（亦称平衡离子）。

根据可解离的反离子的电性，离子交换树脂分为阳离子型和阴离子型。在阳离子交换树脂中，聚合物链上的酸性基团常为$—SO_3^-$、$—COO^-$、$—PO_3^{2-}$等负电性基团；在阴离子交换树脂中，聚合物链上基团是$—NH_3^+$、$—NH_2^+$、$—NH^+$等正电性基团。

离子交换反应进行的速度与程度受到其结构参数，如酸（碱）性、交换容量、交联度、粒径等的影响。决定树脂物理性质、生物相容性、交换容量等的主要因素是聚合物链结构。虽然无机化合物、多糖或有机化合物均可用作聚合物链结构的前体，但以有机合成离子交换聚合物最为普遍，在药剂中的应用也最多。

丙烯酸或甲基丙烯酸在交联剂存在时即形成羧酸型阳离子交换树脂，常用的交联剂有二乙烯苯（divinylbenzene，DVB）；其他如苯乙烯亦可与DVB共聚交联形成树脂再经过磺化处理后，用氢氧化钠中和制成。生产时，共聚物的纯度、性质、生产条件会影响树脂结构的均匀度。

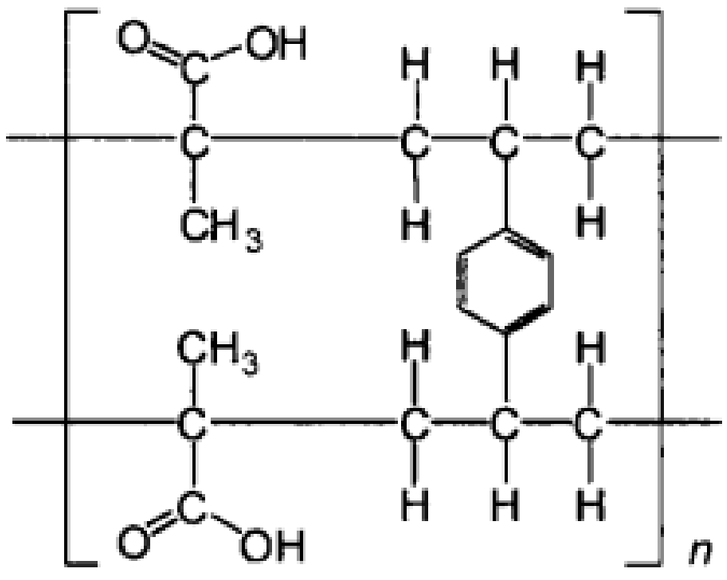
美国罗门哈斯（Rohm & Hass）公司是全球最大的离子交换树脂生产公

司，该公司也生产药用离子交换树脂。其中一些常用的药用离子交换树脂的理化性质列于表6-2。

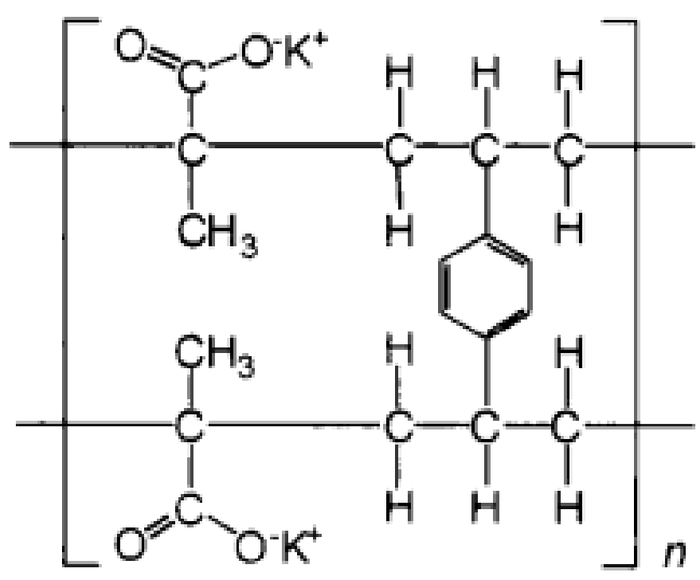
表6-2 药用离子交换树脂的理化性质

商品名称	Amberlite IRP64	Amberlite IRP88	Amberlite IRP69	Doulite AP143
法定名称	Polacrilex resin	Polacrilin potassium	Sodium polystyrene sulfonate	Cholestyramine resin
类型	弱酸型	弱酸型	强酸型	强碱型
功能基团	COO^-	COO^-	SO_3^-	$N(CH_3)^+$
离子形式	H^+	K^+	Na^+	Cl^-
聚合物骨架	Methacrylic acid – DVB	Methacrylic acid – DVB	Polystyrene – DVB	Polystyrene – DVB
树脂粒径	>150μm ≤1.0% >75μm 15.0% ~30% >50μm ≤70.0%	>150μm ≤30.0% 75~150μm ≤1.0%	>150μm ≤1.0% >75μm 10.0% ~25.0%	<425μm 100.0% <150μm ≥85% <75μm ≥50%
交换容量（Eq/kg 干树脂）	≥10		钾离子交换容量 110~135mg/g	胆酸钠交换容量 1.8~2.2g/g
药剂学中应用	掩味剂，药物稳定剂 药物-树脂复合物	片剂崩解剂，掩味剂	缓释，药物稳定剂，掩味剂	缓释，药物稳定剂，掩味剂

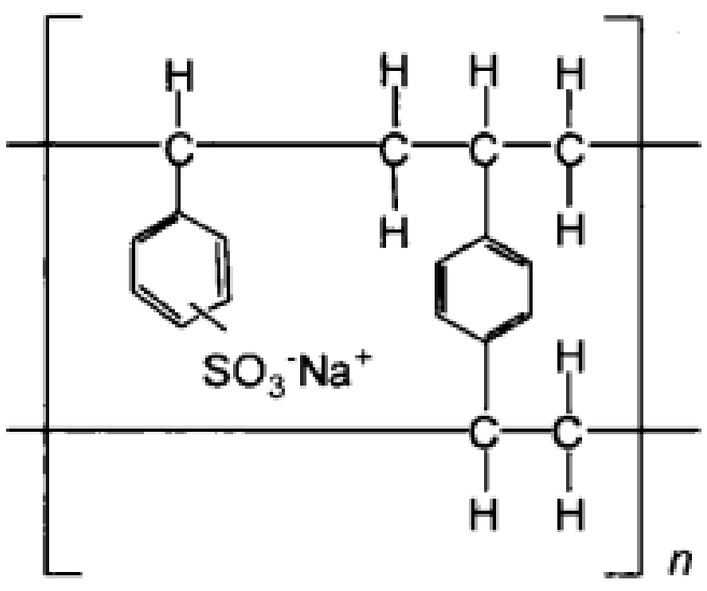
上述常用药用离子交换树脂的结构如下：



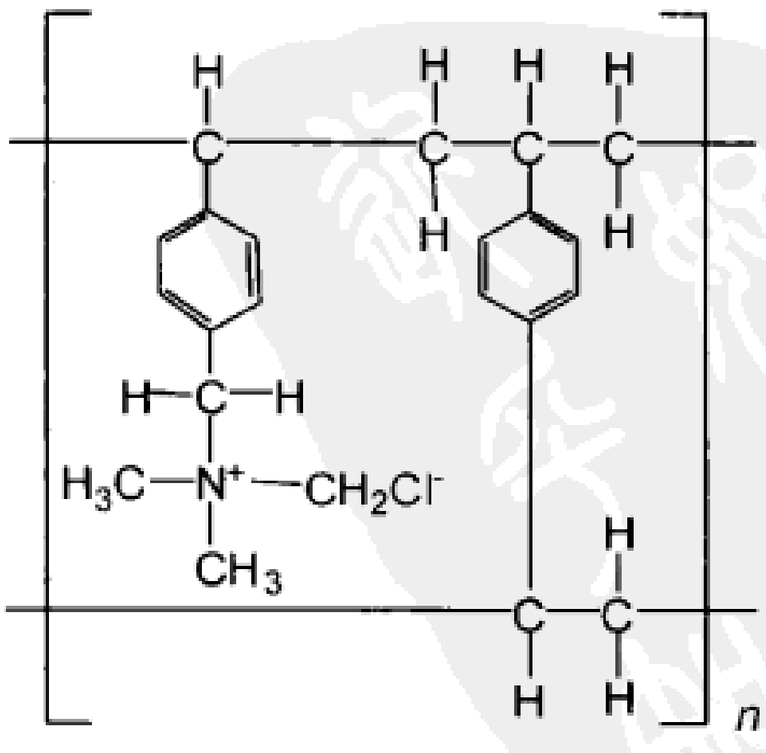
Amberlite IRP64



Amberlite IRP88



Amberlite IRP69



Doulite AP143

药用离子交换树脂为可自由流动的细粉，在所有溶剂、所有 pH 条件下均不溶解。结构中的活性基团不仅能与小分子无机离子发生交换，而且能与大分子的有机离子（通常为药物）进行交换。

下式为阴离子交换树脂与药物（API）的交换平衡反应式。

$$N^+(R)_3Cl^- + API-COONa \rightleftharpoons N^+(R)_3API-COO^- + NaCl$$

该反应是可逆的，向右表示载药，向左表示释药。影响平衡常数的因素有：相对分子质量、药物及树脂的 pK_a、溶剂、溶解度、温度、油水分配系数以及竞争离子的浓度。

2. 离子交换树脂的重要特征参数

（1）交换容量　交换容量是指离子交换树脂具有的交换反离子的能力，它包括了聚合物链结构中所有荷电基团或可能荷电基团的总交换能力。其表示方法有重量交换容量（mmol/g 干树脂）和体积交换容量（mmol/ml 湿树脂）。但是，在与不同的药物结合时，仅仅只有那些能够与药物结合的基团起作用。所以，实际有效交换容量不仅与聚合物的聚合度有关，也与聚合物的物理结构有关。

（2）酸碱强度　该项指标与聚合物链结构上的各种无机或有机酸碱基团有关。磺酸、磷酸和羧酸的 pK_a 值依次为 <1、2～3 和 4～6；季铵、叔胺和仲胺基团的 pK_a 值依次为 >13、7～9 和 5～9。聚合物酸、碱强度显著影响树脂载药速度以及药物从胃液或肠液中释放的速度。

（3）交联度、粒径、孔隙率和溶胀度　离子交换树脂的水化速度、溶胀度是影响树脂的交换容量、交换速度的重要因素。离子交换树脂交联度增加，孔隙率下降，其溶胀度减小，交换药物缓慢。一般离子交换树脂的大小约在数十至数百微米，溶胀后可扩大至 1mm 左右。减小树脂的粒径相当于增加树脂的比表面积，所以树脂与周围溶液取得交换平衡的时间显著减少。

离子交换树脂应避免与强氧化剂接触，Doulite AP143 还应避免与硝酸接触。

3. 应用

阳离子交换树脂波拉克林钾（Polacrilin potassium，Amberlite IRP88）收载于 NF25。

一些离子交换树脂可以作为活性成分发挥药效，如 Amberlite IRP69 用于高血钾症；Doulite AP143 用于降低胆固醇。前者口服后可将胃肠道中的钾离子进行交换，减少钾离子的吸收，从而减低血中钾离子浓度。后者口服后可与胃肠道中的胆酸钠进行交换，减少由于肝肠循环作用引起的胆酸钠吸收增加，从而降低血中低密度脂蛋白的浓度。

离子交换树脂作为药用辅料近年来得到了越来越多的应用，相继有产品上市。离子交换树脂可用于口服液体或固体剂型中，不适合用于注射剂或药物传递装置。

（1）药物－树脂复合物缓控释给药系统　离子交换树脂可用于控制药物

在胃肠道中释放时间和释药部位。将阳离子型药物或阴离子型药物分别交换于阴离子树脂或阳离子树脂上生成药物－树脂复合物。这种复合物口服后，依靠胃肠道中存在的钠、钾、氢或氯离子等将药物置换出来，持续释放到胃肠液中而发挥疗效。由于胃肠液中的离子种类及其强度相对恒定，故药物以恒定速率释放，不依赖于胃肠道的pH、酶活性及胃肠液的体积等生理因素。

由于药物从复合物中释放较快，简单的药物－树脂复合物通常不能达到满意的缓释效果，需要用合适的阻滞材料（如乙基纤维素等）将这种复合物微粒制成微囊以进一步控制药物的释放。其释药机制如图6－1。

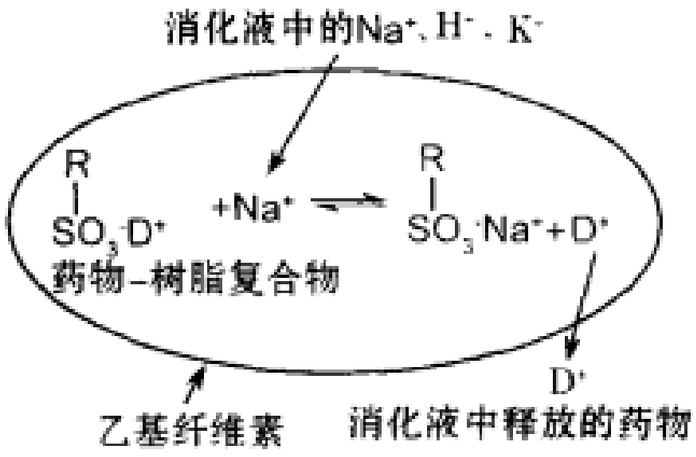


图6－1 离子交换树脂释药机制

（2）改善药物或制剂的稳定性 一些易受环境湿度、光线、pH等影响的药物与离子交换树脂结合后，可提高药物的稳定性。如维生素B_{12}吸附于离子交换树脂后可避免在胃液中的降解，安全通过胃，到达肠中释放。药物的有效期从几个月增加到2年。

药物多晶型的存在会影响到药物的溶解度、溶出速率等性质。在大规模生产，尤其是制剂贮存中很难避免药物发生晶型转变。将有多晶型的药物制成药物－树脂复合物，由于该复合物为无定形固体，不会结晶，也不会形成水化物，因此可以保证生产以及贮存中制剂质量的可靠性和一致性，避免由于晶型转换而影响制剂的质量。

（3）掩盖药物的不良味道 有苦味的药物（雷尼替丁等）与离子交换树脂形成复合物后可掩盖其在口腔中的苦味，进入胃中药物迅速释放出来。

（4）防潮 利用离子交换树脂在所有溶剂中均不溶解的性质，将易潮解的药物制成药物－树脂复合物后可消除药物的潮解性，即使在高湿度下仍有很好的流动性。

（5）提高药物的溶出速率 难溶性药物自身的网状结构及晶格能是影响其在水中快速溶出的屏障。与离子交换树脂形成药物－树脂复合物后，由于该复合物为无定形物，可提高难溶性药物的溶出速率。

（6）片剂崩解剂 阳离子交换树脂Amberlite IRP88遇水后迅速溶胀，可作片剂的崩解剂。以其作为崩解剂，由于溶胀后黏性小，可克服一些崩解剂由于自身黏性而无法避免片剂崩解时粒子的粘结。以Amberlite IRP88作为崩解剂时，片剂硬度增加不但不延迟片剂崩解时间，相反却使片剂崩解时间缩短。Amberlite IRP88的特点是相容性良好，适用于多种药物，流动性好，片剂有光泽、崩解性能优良，用量为2%～10%，通常为2%。

离子交换树脂的品种很多，应根据用途选择树脂类型。例如，要使药物－树脂复合物中药物的溶出速率较快可选择交联度低、粒径小的弱酸性或弱碱性树脂，当吸附药量较高时可提高溶出速率。相反，若要使药物缓慢释

放或最大限度地掩盖药物的苦味，则应选择交联度高、粒径大的强酸性或强碱性树脂。

4. 安全性

已被收载于 FDA 的《非活性组分指南》，可用于口服胶囊剂和片剂。离子交换树脂毒性小，无刺激性，但过量服用可影响体内电解质平衡。粉末对皮肤、眼及呼吸道有刺激性。大鼠口服的 $LD_{50} > 2.0mg/kg$；家兔皮肤接触的 $LD_{50} > 5.0mg/kg$。

第三节　供药剂用的高分子材料制品

一、水分散体

（一）概述

固体制剂包衣可达到稳定药物、缓释及肠溶等目的。常用的薄膜包衣材料有水溶性的［如羟丙甲纤维素（HPMC）等］，以及有机溶剂溶解性的［如乙基纤维素（EC）］，它们分别用适宜溶剂溶解后以溶液形式通过适宜的工艺对固体制剂实施包衣。

对于水溶性的聚合物材料，可采用水作为包衣溶剂，但能够溶解于水中的聚合物品种不多，适用性很窄。虽然可以把一些聚合物溶解在酸性或碱性溶液中，如虫胶、羟丙甲纤维素酞酸酯（HPMCP）等，但固体药物对酸、碱的敏感性必然妨碍这种方法的应用。对于水不溶性的聚合物材料，可采用有机溶剂作为包衣溶剂，但有机溶液包衣的最突出的问题是有机溶剂的挥发性、易燃性、易爆性、毒性以及由此带来的一系列其他困难。而且不论用水溶液或有机溶液包衣其局限性是包衣液中聚合物含量偏低，包衣过程费时耗能。为此，将水不溶性的聚合物材料制成水性系统，可以避免采用有机溶剂。

水分散体（aqueous dispersions）是指以水为分散剂，聚合物以直径约 50nm ~ 1.2μm 的胶状颗粒悬浮的具有良好物理稳定性的非均相系统，其外观呈不透明的乳白色，故也称为胶乳（latex）。分散液固体含量可高达 30%，且黏度低，不仅完全取代了有机溶剂，安全性好，无环境污染；而且有效地提高了包衣液浓度，缩短了包衣时间，同时适用于所有薄膜包衣工艺及设备，也适合于各种固体制剂包衣，包括口服控释制剂。利用水分散体包衣的技术简称水性包衣技术（aqueous coating techniques）。NF 已收载乙基纤维素、甲基丙烯酸共聚物的水分散体。

根据制备方法不同，水分散体基本上可分为真胶乳和假胶乳两类。真胶乳是聚合物以 10nm ~ 1μm 的粒子分散于水中，粒子沉降的趋势受溶液中粒子的布朗运动所制约，这种分散体对光不透明。可用乳液聚合法，由单体开始，将单体制成乳剂，然后加入引发剂使单体聚合而直接制得。假胶乳不是由单

体开始，而是从聚合物本身开始，通过物理方法缩小聚合物粒径，生成水分散体。假胶乳不含残留单体和引发剂。假胶乳水分散体的性质与真胶乳无明显不同。

用作水分散体包衣的聚合物必须形成连续的膜才能起到包衣作用。温度低于聚合物的 MFT 时，其粒子不能熔结成膜。因此，包衣温度应高于 MFT10～20℃以上，确保达到薄膜形成的理想条件。MFT 太高的聚合物不适于薄膜包衣，此外还可通过加入增塑剂降低其 MFT，但需注意正确选择增塑剂。

（二）水分散体的制备

数种技术已经用于制备聚合物的水分散体，包括乳液聚合、相转变法及溶剂变换法等。

1. 乳液聚合

利用甲基丙烯酸甲酯和丙烯酸丁酯经乳液聚合制备胃崩型聚甲基丙烯酸树脂胶乳液的典型处方如下：

甲基丙烯酸甲酯	2.2kg
丙烯酸丁酯	1.87kg
十二烷基硫酸钠	0.058kg
过硫酸钾	0.016kg
水	8.85kg

将部分蒸馏水加入反应锅中，在搅拌下加入定量的 1.4% 十二烷基硫酸钠溶液和确定比例的共聚物单体，加热至 60℃，投入计算量的 0.36% 过硫酸钾溶液，继续加热至出现聚合热，及时冷却并维持温度在 90～95℃反应 1h，冷至室温，调节水量到规定浓度（通常固体含量为 30%）即得。

2. 乳液－溶剂蒸发法

该法与微球的制法十分类似，即把一定浓度的聚合物有机溶液在水中乳化成极细小的乳滴，一般是将初乳在强超声波下处理或通过匀乳器制备，在连续搅拌下加热（可以同时减压）蒸发溶剂即可获得聚合物水胶乳液。

一种醋酸纤维素酞酸酯水胶乳液处方如下：

醋酸纤维素酞酸酯（CAP）	60g
邻苯二甲酸二乙酯（DEP）	20g
醋酸乙酯	460g
异丙醇	460g
吐温	适量
水	适量

预先取水与吐温及 DEP 混合，缓缓加入 CAP 的乙酸乙酯－异丙醇溶液，在中等强度下搅拌 lh，使成粒子大小约 130nm 的乳液，该乳液在加热搅拌下去除溶剂即得水性胶乳液。

FMC 公司的一种乙基纤维素水分散体 Aquacoat 也是采用这种方法制备的。

采用乳液－溶剂蒸发法较乳液聚合法简便，但要取得细小胶粒较后者困难。一般粒径均大于乳液聚合法所得胶乳粒。

3. 相转变法

该法是将聚合物黏流态或溶剂凝胶态水合成胶乳液的过程。预先加热熔融聚合物或者以少量溶剂溶解聚合物使之凝胶化，同时加入适量长链脂肪酸与之共熔或共溶，混合物经乳匀机、挤出机或胶体磨使形成均匀稠厚胶体后，缓缓加入少量碱性水溶液，在搅拌下形成水在聚合物胶体中的分散胶体。随着更多碱液的加入，体系发生相转变，即形成聚合物胶体在水中的分散体直至胶乳液形成。

在该工艺过程中，长链脂肪酸（如油酸、月桂酸或亚油酸）的加入有助于胶体的分散。当碱液加入混合物中，即与之生成肥皂类表面活性剂，对乳胶液起到分散和稳定作用。

乙基纤维素水分散体（商品名 Surelease）即为应用该方法制备的产品，其中的碱性水溶液为氨水。

4. 溶剂变换法

该法主要适合那些不溶于水的离子型聚合物或者可以经过酸、碱处理以及结构修饰取得解离性质的聚合物。例如，在聚合物结构中引入胺基、磷酸基、磺酸基等。这些聚合物本身在水中有很好的分散性而无需添加其他乳化剂。该法制备胶乳液的过程是，首先将离子型聚合物溶解在可以与水混溶的有机溶剂中，继而直接把聚合物溶液在搅拌条件下与水混合或者将水加到聚合物溶液中即得胶乳分散系统，去除溶剂后即得到胶乳液。由于不需要表面活性剂的乳化和稳定作用，所以不易被热或机械应力等破坏，在需要时亦可以用有机溶剂稀释。

一些常见水分散体包衣液及其特点见表 6－3。

表 6－3　几种用于控制药物释放的水分散体

胶乳（国际商品名）	制备方法	特点
Eudragit NE 30D/40D	乳液聚合	胃崩型丙烯酸树脂类胶乳液。固体含量 30%（*W/W*），不需另加增塑剂。胶乳液中可能含有未反应的单体、引发剂、表面活性剂和其他聚合反应中添加的化合物
Eudragit L 30D		肠溶型丙烯酸树脂类胶乳液。固体含量 30%（*W/W*），含有十二烷基硫酸钠和聚山梨酯 80
Eudragit FS 30D		结肠溶型丙烯酸树脂类胶乳液。固体含量 30%（*W/W*），还含有十二烷基硫酸钠和聚山梨酯 80
Eudragit RL/RS 30D	溶剂变换法	渗透型丙烯酸树脂类胶乳液。固体含量 30%（*W/W*），还含有山梨酸和氢氧化钠
Surelease	相转变法	含乙基纤维素 25%（*W/W*）的加增塑剂的胶乳液，还含有油酸、癸二酸二丁酯、微粉硅胶和氨水
Aquacoat ECD	乳液－溶剂蒸发法	含乙基纤维素 30%（*W/W*）的未加增塑剂的胶乳液，还含有十二烷基硫酸钠和鲸蜡醇
Aquacoat CPD		邻苯二甲酸醋酸纤维素胶乳液，固体含量 30%（*W/W*）

（三）水分散体的性质

1. 黏度特性

聚合物水分散体的黏度不依赖于相对分子质量。水分散体中聚合物以微小胶粒形式存在，而普通有机溶液中聚合物以分子形式存在，两种情况下聚合物含量对黏度的影响显著不同（图6-2）。在包衣操作中，随着溶剂挥发，固体含量持续提高，水分散体的黏度仍可基本保持不变，而有机溶剂包衣则黏度很快增加。高固体含量条件下的低黏度性质是水分散体用作包衣液的一个特殊优点，这意味着可有效缩短包衣时间，避免高浓度有机溶剂系统中普遍存在粘片、粘锅现象。

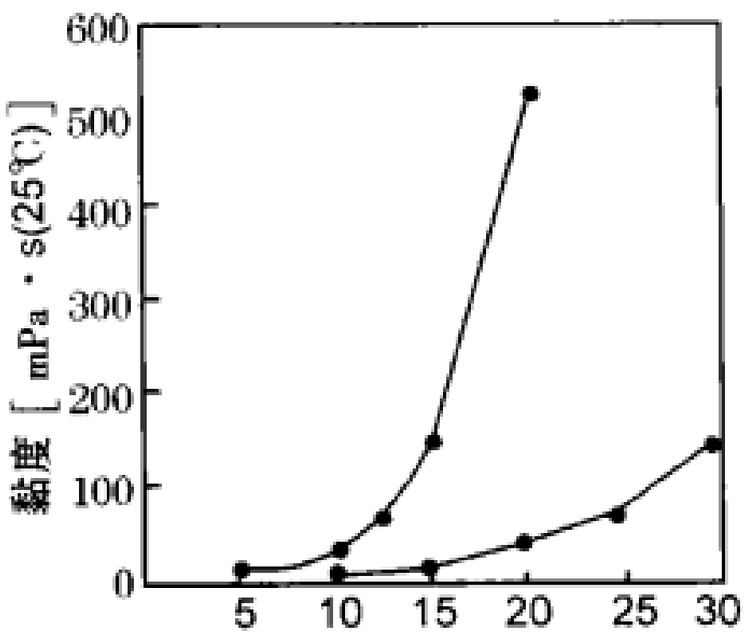


图6-2 丙烯酸树脂Ⅱ号水分散体（▲）及乙醇溶液（●）浓度与黏度之间的关系

2. 水分散体包衣的成膜机制

聚合物水分散体包衣的成膜机制与有机溶剂包衣截然不同。在有机溶剂聚合物系统包衣时，薄膜形成经历从黏性液体到黏弹性固体的转变，干燥衣膜的性质取决于聚合物与溶剂的相互作用及溶剂的挥发情况。水分散体的成膜过程如图6-3所示，水分散体黏着于固体表面使固体表面润湿，此阶段聚合物以大量的不连续粒子存在；随后水分不断蒸发使聚合物粒子愈来愈靠近，包围在胶乳粒子表面的水膜不断缩小产生很高的表面张力，促进粒子进一步靠近，发生因高分子链中残留能量导致的高分子链自由扩散，在最低成膜温度以上，最终产生黏流现象而发生粒子间的相互融合。

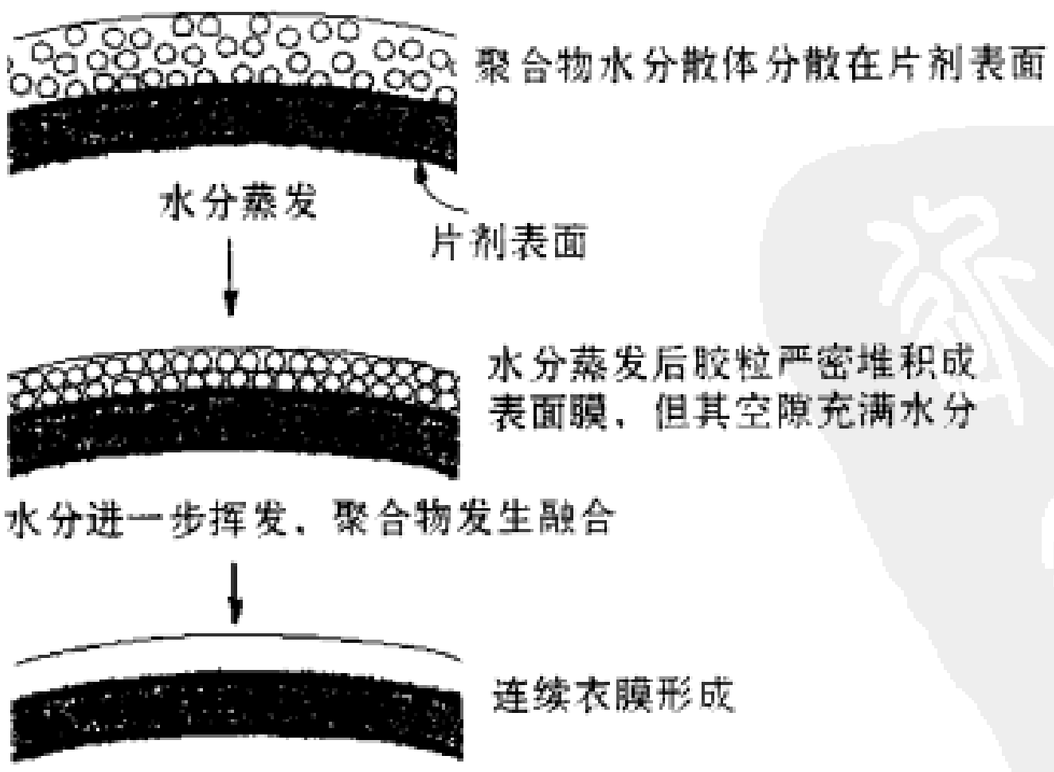


图6-3 聚合物水分散体成膜示意图

（四）水分散体包衣液的处方

水分散体包衣液的处方与一般薄膜包衣液的处方类似，各种添加剂（如增塑剂、着色剂、避光剂等）均可能对薄膜衣形成及其性质产生影响。例如增塑剂的应用，虽然可供选择的增塑剂品种很多，但在水分散体包衣液中增塑剂应与聚合物有很强的亲和性质。与乙基纤维素、丙烯酸树脂类聚合物相容性较好的有癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、枸橼酸三乙酯、乙酰枸橼酸三乙酯、乙酰化单甘酯、三醋酸甘油酯等，它们在水中的溶解度都较小，用量一般在15%～30%。增塑剂的量过少时，不能完全克服胶粒变形的阻力，形成的是不连续的薄膜衣。相反，增塑剂用量过多易导致胶粒凝集、衣膜发黏、流动性差等。增塑剂一般在制备胶乳液的过程中加入，使之取得均匀的增塑效果以及避免包衣过程中增塑剂与胶乳粒子的分离。

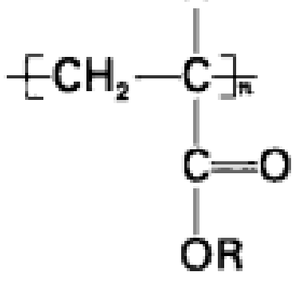
在水分散体包衣液中，胶乳中固体含量一般在8%～20%。提高固体含量可以较快达到预期衣膜厚度，减小固体含量则制备的衣膜均匀性较好。薄膜衣的增厚还可以通过添加一些疏水性粉末（如硬脂酸镁、微粉硅胶等材料）予以解决。

二、压敏胶

压敏胶（pressure sensitive adhesive，PSA）是对压力敏感的胶黏剂，它是一类无需借助溶剂、热或其他手段，只需施加轻度指压，即可与被黏物牢固黏合的胶黏剂。压敏胶的黏结兼有液体和固体两种性质，是一种黏弹体。压敏胶的特点是粘之容易，揭之不难，剥而不损。正是由于上述特点，在经皮药物传递系统中必不可少的辅料。压敏胶在经皮药物传递系统中的作用是使皮肤紧密贴合，有时又作为药物贮库或载体材料，可调节药物的释放速度。压敏胶应具有良好的生物相容性，对皮肤无刺激性，不引起过敏反应，具有足够的黏附力和内聚强度，化学稳定，对温度和湿气稳定，且有能黏结不同类型的皮肤的适应性，能容纳一定量的药物与经皮吸收促进剂而不影响化学稳定性和黏附力。现代经皮吸收制剂中常用的压敏胶有如下几类，分别介绍如下。

（一）丙烯酸酯压敏胶

丙烯酸酯压敏胶（acrylate PSA）是以丙烯酸高级酯（碳数4～8）为主成分，配合其他丙烯酸类单体共聚制得，化学结构式为：



R为H，C_2H_5，C_4H_9或$C_2H_4C_6H_{13}$

丙烯酸酯压敏胶常用单体见表6－4。其中，第一单体是玻璃化转变温度（T_g）较低并具有柔软性的丙烯酸酯类，用于提高压敏胶的黏附性；第二单体

较少，但 T_g 较高，具有硬性，其作用是提高压敏胶的内聚力；官能团单体，用于化学交联以改进内聚力。

表 6-4 丙烯酸酯压敏胶常用单体

单体种类	原料名称	比例（%）	T_g（℃）
第一单体	丙烯酸-2-乙基己酯	30~70	-70
	丙烯酸丁酯	10~20	-55
第二单体	醋酸乙烯	1~5	32
官能团单体	丙烯酸，丙烯酰胺	1~6	106

采用溶液聚合和乳液聚合可分别制得溶剂型和乳剂型丙烯酸酯压敏胶，其一般处方和合成条件如下：

（1）溶剂型丙烯酸酯压敏胶

处方：丙烯酸丁酯 100 份，丙烯酸-2-乙基己酯 100 份，醋酸乙烯 55 份，丙烯酸 6 份，甲基丙烯酸甲酯 25 份，过氧化苯甲酰 1.5 份，三类有机溶剂适量。

合成方法：一次加入前四种成分和有机溶剂在氮气的保护下升温至 60-85℃，分次加入过氧化苯甲酰，反应经历 5~6h，形成白色黏稠状的液体。

（2）乳剂型丙烯酸酯压敏胶

处方：丙烯酸丁酯 6 份，丙烯酸-2-乙基己酯 7.5 份，丙烯酸 0.45 份，醋酸乙烯 0.6 份，丙烯酰铵 0.6 份，十二烷基硫酸钠 0.36 份，聚氧乙烯壬基酚（平平加）0.06 份，过硫酸钾 0.04 份，水 149 份。

合成方法：处方的各个成分除过硫酸钾以外混合并搅拌成均匀乳液，加入过硫酸钾溶液维持 60~75℃反应 3h，形成白色压敏胶乳液。

丙烯酸酯压敏胶在常温下具有优良的压敏性和黏合性，不需加入增黏剂、抗氧化剂等，很少引起过敏、刺激，同时又具有优良的耐老化性、耐光性和耐水性，长期贮放压敏性没有明显下降。丙烯酸酯压敏胶的剥离强度约在 1.76~17.64N/cm，但在低温条件下黏性可能下降。相对而言，对非极性表面的粘贴力较硅橡胶压敏胶略低。

丙烯酸酯压敏胶的内聚力较低，故认为其抗蠕变性较弱，但乳液聚合容易制得分子量高的聚合物，其内聚力较溶液聚合的压敏胶有所提高。涂布后高温长时间加热的方法可以使丙烯酸类压敏胶在分子间实现交联以提高内聚力，但这种方法经常受涂布基础材料的影响，因此，要求实现低温短时间的交联，可以添加其他辅助成分，例如前述溶液聚合型压敏胶溶液可与适量聚酰胺树脂混合，或在共聚单体中使用少量甲基丙烯酸缩水甘油酯之类多官能团单体，使压敏胶内聚力与压敏黏合性、黏合力之间保持平衡。

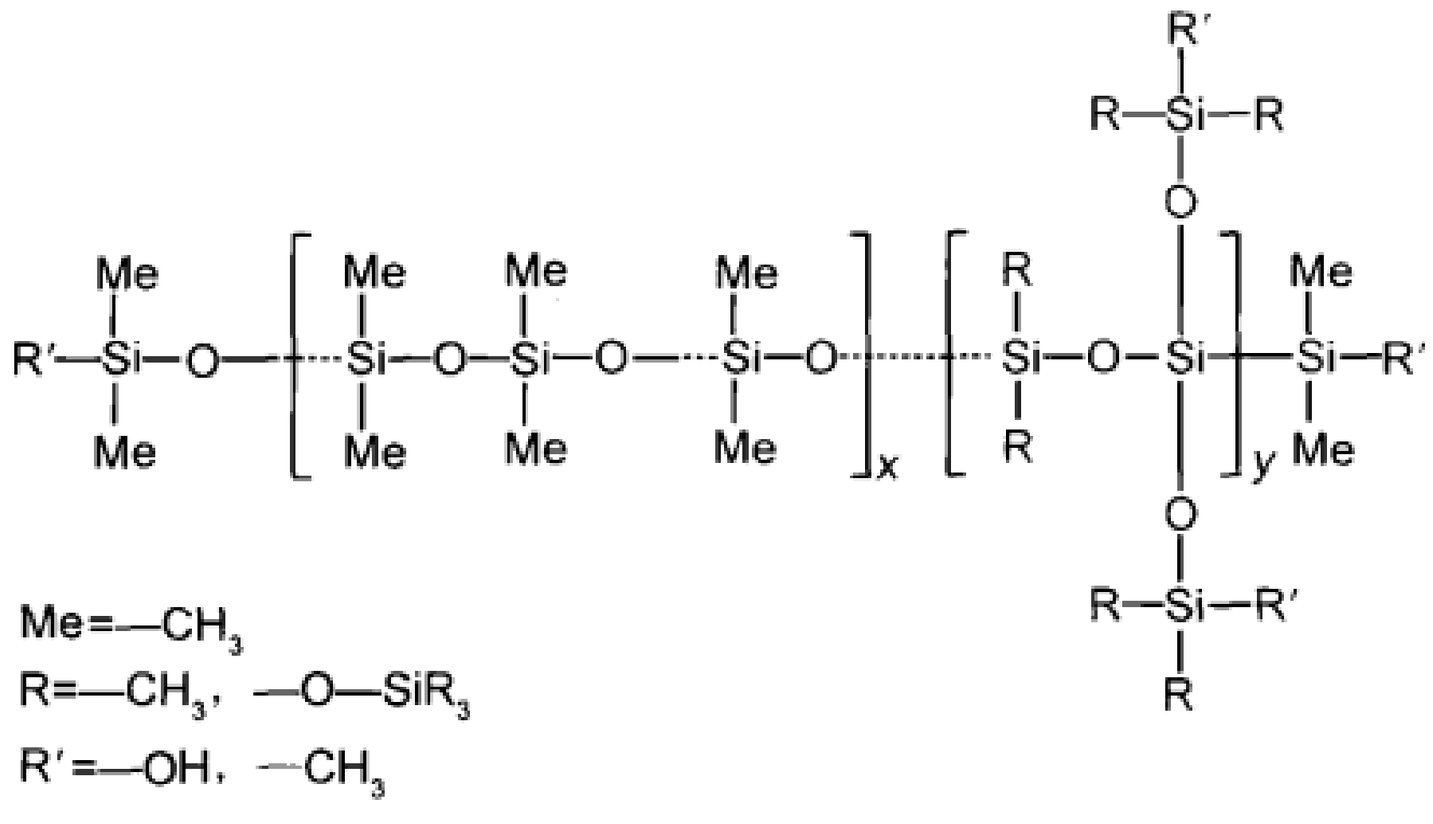
丙烯酸酯压敏胶是皮肤黏贴制剂用胶粘材料。适度交联的丙烯酸酯压敏胶亦可用于经皮肤给药系统中控制药物释放速度。

国内有丙烯酸酯压敏胶水性胶乳液的地方标准，溶剂型丙烯酸酯压敏胶有卫生部暂行标准。美国国民淀粉公司的商品名为 DURO-TAK® 的系列产品

是溶剂型压敏胶。目前国际市场上通用水性丙烯酸酯压敏胶，Röhm 公司的聚丙烯酸酯共聚物压敏胶水分散体采用渗透型丙烯酸树脂的假胶乳并加入其他亲水辅助成分制成。商品名为 Plastoid 的聚丙烯酸聚合物水性压敏胶，按黏度分有高、中、低等不同规格。有些专业公司可以根据制剂设计人员的要求制作特殊用途皮肤用压敏胶。如在聚丙烯酸酯、聚异丁烯、聚苯乙烯或 EVA 共聚物主链上接枝羟乙基或乙基吡咯烷酮可控制载药量。

（二）硅橡胶压敏胶

硅橡胶压敏胶（silicone pressure sensitive adhesive，silicone PSA）是低黏度（12～15Pa·s）聚二甲基硅氧烷与硅树脂（多官能团）经缩聚反应形成的高分子量体型聚合物，其结构式如下：



缩合过程的交联可发生在线型聚硅氧烷链之间，也可发生在硅树脂与线型大分子之间，或硅树脂与硅树脂之间。硅树脂与硅橡胶的比例、硅烷醇基的含量等均影响压敏胶的性质，一般作粘贴用的有机硅压敏胶，硅树脂的重量百分率为 50%～70%。硅烷醇基数量减少，压敏胶的黏着力下降，但化学稳定性提高。

硅橡胶压敏胶具有耐热氧化性、耐低温、疏水性和内聚强度较低等特点。这些性质使该种压敏胶在粘贴应用时具有良好的柔性。由于硅氧烷压敏胶的极低表面自由能，在许多高、低表面能的基材上都能黏附，因此适用范围广，但同时也较难选择适宜的防黏材料以方便剥离。

硅橡胶压敏胶的软化点较接近于皮肤温度，故在正常体温下具有较好的流动性、柔软性以及黏附性。此外，由于分子结构中硅氧烷链段的自由内旋转，使之黏度不受外界环境温度的影响，同时链段的运动及较低的分子间作用力造成了较大的自由容积，有利于水蒸气以及药物的渗透，减低了对皮肤的封闭效应。

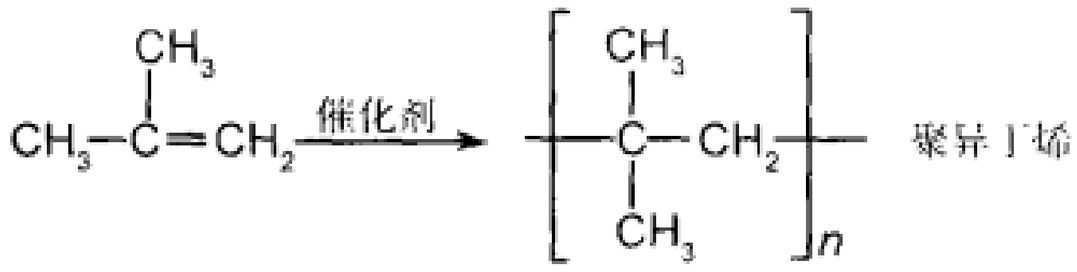
本品无毒、无刺激性（大鼠口服，LD_{50} = 25.5g/kg，家兔皮肤，LD_{50} > 2.0g/kg），适合用作皮肤粘贴制剂的黏着材料，也可以用于控制某些药物的

经皮渗透速度。

美国 Dow Corning 公司生产的 Dow Corning®355 及 Bio - PSA®Q7 - 2920 两种硅酮压敏胶已通过 FDA 检验，并在药品主文件（Drug Master File）备案，在经皮吸收给药产品中得到实际应用，日本也允许作为医药品辅料。Dow corning 355 对不锈钢平板黏着强度为 5.8N/cm（600g/cm），对低能表面剥离强度为 4.9×10^{-2}N/cm（5g/cm），适合皮肤粘贴使用。Bio - PSA® Q7 - 2920 硅橡胶压敏胶适合于胺类药物。

（三）聚异丁烯类压敏胶（polyisobutylene PSA）

聚异丁烯为一种自身具有黏性的合成橡胶，系由异丁烯在三氯化铝催化下聚合而得的均聚物。聚异丁烯较长的碳氢主链上，仅端基含不饱和键，反应部位相对较少，故本品非常稳定，耐候性、耐热性及抗老化性良好，对水的通透性很低。



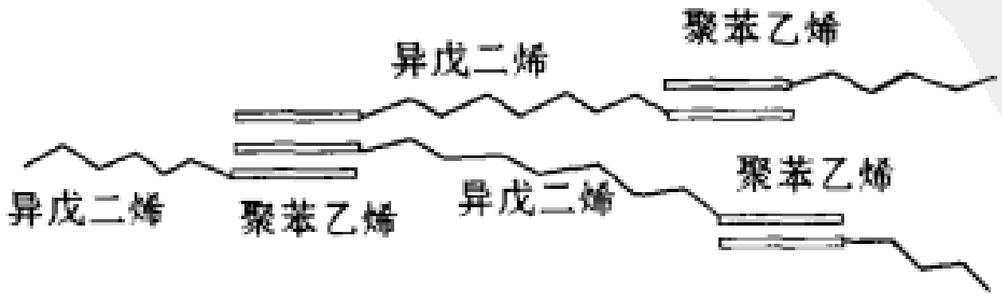
聚异丁烯系线型无定形聚合物，在烃类溶剂中溶解，其黏性取决于分子量、分子卷曲程度及交联度等。一般情况下可满足粘贴需要，但由于其非极性性质，对极性基材的黏附性较弱，可加入树脂或其他增黏剂予以克服。

市售的聚异丁烯分子量范围很宽，低分子量级的聚异丁烯是一种黏性半流体，主要在压敏胶中起增黏作用以及改善黏胶层的柔韧性，改进对基材的润湿性；高分子量级聚异丁烯主要增加压敏胶的剥离强度和内聚强度。使用不同分子量聚合物及配比、添加适量增黏剂、增塑剂、填充剂等可扩大其使用范围。

聚异丁烯是皮肤用贴剂可供选择的黏着材料之一。聚异丁烯压敏胶多由透皮制剂生产厂家自行配制，可以采用不同配比的高、低分子量聚异丁烯为原料，通常添加适当的增黏剂、增塑剂、填料、软化剂或稳定剂等。

（四）聚苯乙烯 - 聚戊二烯共聚物热熔压敏胶

如苯乙烯 - 异戊二烯 - 苯乙烯嵌段共聚物（styrene - isoprene - styrene copolymer，SIS）可以作为热熔压敏胶（hot - melt PSAs）的原料，其结构如下：



加热到100℃左右（聚苯乙烯 T_g）时，SIS 呈热可塑性。采用热熔压敏胶时，在贴膏剂的生产过程不需有机溶剂和干燥设备，贴剂表面不出现气泡，生产过程安全、节能、环保。SIS 热熔压敏胶与皮肤的黏附性好，与药物混合性好，过敏性和刺激性低于天然橡胶。

目前，国内已有多家企业应用热溶压敏胶生产中药贴膏剂。热熔压敏胶包括合成橡胶类或其他聚合物类，品种繁多。在药用贴剂方面，据德国 Röhm 公司建议用各种型号的丙烯酸树脂添加增塑剂，在适当温度下混合制成热熔压敏胶。

（五）水凝胶型压敏胶

与一般的贴剂或橡胶膏剂比较，水凝胶型贴剂（巴布膏剂）的压敏胶基质组成复杂得多，通常这类压敏胶处方中含 10 种以上的辅料，包括：凝胶骨架成分、增黏（稠）剂、填充剂、保湿剂、成膜剂和水等，交联型水凝胶型贴剂还需添加适当的交联剂和交联调节剂。由于含水量较高，通常需添加适当的抑菌剂。压敏胶基质的组成对制剂的黏附性、含水量、生物利用度、透气性以及舒适性等有重要影响。

凝胶骨架成分和增黏剂为亲水性高分子材料，是主要的黏附材料。最常用的凝胶骨架成分和增黏剂为明胶和聚丙烯酸及其钠盐。聚丙烯酸钠在溶剂（水）中溶解，由于邻近羧基 RCOO—间的电荷斥力使聚合物溶胀、溶解，产生黏性。聚丙烯酸钠的分子量对压敏胶基质的性质有很大影响，分子量大则刚性较强，但黏附性差，分子量过小则易糊化、但黏附性好，通常应采用不同分子量的聚合物配合使用。需要注意的是，这类压敏胶的黏附性不是单纯通过凝胶骨架成分和增黏剂实现的，而是处方中各种成分综合作用的结果。

参　考　文　献

[1] 俞耀庭．生物医用材料［M］．天津：天津大学出版社，2000.

[2] 任杰等．可降解吸收材料［M］．北京：化学工业出版社，2003.

[3] 郑俊民．药用高分子材料学［M］．北京：中国医药科技出版社，2000.

[4] 陈建海．药用高分子材料与现代药剂［M］．北京：科学出版社，2003.

[5] 郑俊民译．药用辅料手册［M］．北京：化学工业出版社，2005.

[6] 国家药典委员会．中华人民共和国药典［S］.2005 年版．二部．北京：化学工业出版社，2005.

[7] 平其能．现代药剂学［M］．北京：中国医药科技出版社，1998.

[8] 戈进杰．生物降解高分子材料及其应用［M］．北京：化学工业出版社，2002.

[9] 郑俊民等译．可注射缓释制剂［M］．北京：化学工业出版社，2005.

[10] Hamidreza MA, et al. Polymeric micelles for drug delivery [J]. Expert Opin. Drug Deliv, 2006, 3 (1): 139 – 162.

[11] 陆彬. 药物新剂型与新技术 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005.

[12] 郑俊民主译. 片剂包衣的工艺和原理 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2001.

[13] 郑俊民. 经皮给药新剂型 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006. 334 – 354.

第七章

药品包装用高分子材料

包装在产品的贮藏、运输、展示、销售和使用等方面发挥着诸多功能。现代药品包装（pharmaceutical package）指为药品提供外观，保护、标识和容纳作用，以及便利性和顺应性，直至药品的应用，同时适当考虑相关的环境问题的经济手段。药品包装的内涵可概括为两个方面，即为实现上述目的而采用的容器、材料和辅助物；以及包装药品的操作过程。药品包装用材料主要有塑料、玻璃、橡胶、金属和上述材料的组合材料，其中塑料和橡胶是药品包装领域中必不可缺的材料，尤其是塑料类高分子材料，以质轻、不易破碎、易加工成型、价廉等优点不断竞争玻璃、金属等包装材料的市场份额。新型的聚合物材料（如离聚物、线性低密度聚乙烯等），以及复合膜片材料等，具有优良的物理学性能和阻隔效果，其应用逐渐增多。由于塑料和橡胶存在易老化、易燃、物理及化学稳定性较差等缺点，残留单体、引发剂和添加剂有潜在生理活性或可能与药物发生相互作用，药品包装用高分子材料要求更严格的质量和生产规范。

本章将简要介绍常用药品包装（特别是内包装，即直接接触药品的包装）用高分子材料的特点、性能测试和评价以及应用等。

现代药品包装中，塑料和橡胶（或弹性体）广泛用作直接接触药品的材料。塑料可分为热固型塑料（如酚醛树脂、三聚氰胺甲醛树脂、醇酸树脂、环氧树脂和聚氨酯等）和热塑型塑料（如聚烯烃、聚氯乙烯、聚苯乙烯、聚酯、聚偏二氯乙烯等）。热固型塑料的成型过程包括交联（固化或硫化）阶段，即在热和压力的作用下“固化”形成恒定形状，进一步加热将导致塑料分解。热固型树脂一般需添加适当的填充剂和增强剂以获得最佳的性能。热塑型塑料是一种可加热软化的材料，可以重复加热流动和冷却固化的过程，一般通过热压模塑工艺成型。树脂可分为均聚物和共聚物、三元共聚物等。容器、泡罩、窄条、复合袋等形式的包装中大量使用热塑型塑料，热固型塑料在药品包装领域的应用相对较少。

橡胶，如天然橡胶（聚异戊二烯）和（卤化）丁基橡胶，和其他热塑性弹性体，如聚丁二烯、聚氯丁二烯、乙烯－丙烯共聚物和硅橡胶等，主要用于注射剂包装的胶塞、预灌封注射器的柱塞或其他包装材料的密封或衬垫材料。

第一节 药品包装用塑料

目前使用的大部分药品包装用高分子材料属于五种通用塑料，即聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚苯乙烯和聚酯。以下分别介绍重要的药品包装用塑料，常用热塑型塑料的主要性能见表7-1。

表7-1 常用药品包装用塑料的主要性能

	高密度聚乙烯	低密度聚乙烯	聚丙烯	聚苯乙烯	聚氯乙烯	聚对苯二甲酸乙二醇酯	聚碳酸酯
T_g(℃)	-120	-120	-10	74~105	75~105	73~80	150
T_m(℃)	128~138	105~115	160~175		212	245~265	265
密度(g/cm^3)	0.94~0.965	0.912~0.925	0.89~0.91	1.04~1.05	1.35~1.41	1.29~1.40	1.2
拉伸强度(MPa)	17.3~44.8	8.2~31.4	31~41.3	35.8~51.7	10.3~55.3	48.2~72.3	63~72
拉伸模量(MPa)	620~1089	172~517	1140~1550	2270~3270	~4139	2756~4135	2380
断裂伸长(%)	10~1200	100~965	100~600	1.2~2.5	14~450	30~3000	110~150
薄膜撕裂强度($g/25\mu m$)	20~60	200~300	50	4~20	-	30	10~16
WVTR,37.8℃、RH 90%[$(g \cdot \mu m)/(m^2 \cdot d)$]	125	375~500	100~300	1750~3900	750~15750	390~510	1900~2300
O_2的渗透率,25℃($10^4\ cm^3 \cdot \mu m/m^2 \cdot d \cdot 1.01\times10^5 MPa$)	4.0~7.3	16.3~21.3	5.0~9.4	9.8~15	0.37~23.6	0.12~0.24	11000
CO_2的渗透率,25℃($10^4\ cm^3 \cdot \mu m/m^2 \cdot d \cdot 1.01\times10^5 MPa$)	20~25	75~106	20~32	35	1.1~19.7	0.59~0.98	675000
吸水率,厚0.32cm,24h(%)	<0.01	<0.01	0.01~0.03	0.01~0.03	0.04~0.75	0.1~0.2	0.15

一、聚烯烃

药品包装用聚烯烃主要为聚乙烯和聚丙烯，不同类型的聚烯烃及其密度见表7-2。

（一）聚乙烯（polyethylene，PE）

聚乙烯是目前世界上产量最大、应用最广的塑料。聚乙烯无毒，是药品和食品包装的最常用材料。纯聚乙烯树脂为乳白色蜡状固体，工业用聚乙烯树脂一般为半透明颗粒，可能加有稳定剂。

表 7-2　不同类型聚烯烃的密度

聚烯烃的类型	密度（g/cm^3）
超低和极低密度聚乙烯	0.89 ~ 0.915
低密度聚乙烯（LDPE）	0.912 ~ 0.925
线型低密度聚乙烯（LLDPE）	0.91 ~ 0.925
中密度聚乙烯（MDPE）	0.926 ~ 0.940
高密度聚乙烯（HDPE）	0.940 ~ 0.965
聚丙烯（均聚物，共聚物）（PP）	0.900 ~ 0.910

聚乙烯具有良好的阻湿、抗溶剂性，不受强酸和强碱影响，但透明性较差，低密度聚乙烯对水蒸气和气体、氧渗透率较高。聚乙烯的热膨胀系数较高，易发生环境应力开裂（ESC）。LDPE 与应力开裂剂（包括洗涤剂、润湿剂、某些烃类和挥发油等）接触会导致应力开裂。聚乙烯的收缩率较高，如 LDPE 为 1.5% ~2.0%。链长、抗氧剂、催化剂残留、填料、抗静电剂、润滑剂以及脱模剂等均可能影响聚乙烯制品的性能。氟化处理可改善 HDPE 对有机化学品（如溶剂）的耐受性。随着密度增加，聚乙烯树脂的物理和化学性质均发生变化，如硬度增大、抗冲击性降低、透明性下降、强度增大、熔融温度升高、水蒸气和气体渗透性下降、耐环境应力开裂性下降、对化学物质（如防腐剂）的吸附降低。

低密度聚乙烯为支链型、部分结晶材料，结晶与无定形的比例约为 3∶2。低密度聚乙烯外观透明至半透明、柔软、抗冲击性能良好、熔点相对较低、热封性能好。中密度聚乙烯的支化减少而结晶度增加。HDPE 是高度结晶（约 95%）的非支链聚合物，耐化学品性强、渗透性低，是相对硬和韧的材料。超高分子量（UHMW）级别的耐冲击性和惰性好，可用于 25L 或更大容积容器等特殊用途。HDPE 有均聚物和高乙烯含量的共聚物（通常也归属于 HDPE），后者的性质介于高密度和低密度品种之间。

线形低密度聚乙烯（LLDPE）通过低压齐格勒 - 纳塔（Zieglar - Natta）反应制备，通常加入共聚单体或共聚物，如高级烃类、丁烯、己烯、辛烯等的混合物。作为一种较新颖的材料，LLDPE 在许多领域正逐渐取代传统的 HDPE，在药品包装领域最直接的应用是挤出膜，如注塑膜、搪塑膜和流延膜等。LLDPE 可用于塑料试管，用作热封层可获得高封合强度。LLDPE 的主要优点是可制备厚度较小的制品，并且能够达到与 LDPE 相近的机械强度。

发泡低密度聚乙烯（EPE）可作为交联或非交联的泡沫材料，用来替代密封填料的模塑材料，调节其密度可以获得不同的压缩性。

为了防止聚乙烯的氧化降解和制品因静电作用而吸附尘埃，在聚乙烯加工时常添有微量抗氧剂（如丁羟甲苯或双月桂酰硫代二丙酸酯），抗静电剂（如 0.1% ~0.2% 聚乙二醇类或长链脂肪胺类）等。聚乙烯不适于干热灭菌和热压灭菌，但可采用辐射或环氧乙烷气体灭菌。

（二）聚丙烯（polypropylene，PP）

聚丙烯由丙烯为原料聚合而成，为典型的高立体规整性的聚合物，目前

工业生产的多为等规聚丙烯。聚丙烯树脂呈半透明或天然的乳白色，是密度最低的塑料之一，其通用性能与 HDPE 类似。聚丙烯在光、热、氧作用下易老化，易积累静电荷等，一般需添加抗氧剂、紫外光吸收剂、抗静电剂等以改善性能。聚丙烯的模塑收缩性要低于 PE，但仍然较高（接近 2%）。聚丙烯的透气率、透湿率均低于聚乙烯，吸水性低（<0.02%），质轻价廉、无毒无味，是一种较好药用包装材料，广泛用作容器和薄膜包装材料，但壁较厚的聚丙烯容器呈乳白色、不透明。取向后，可以获得透明级别的聚丙烯。聚丙烯耐弯折性好，机械强度较高，不容易产生应力破裂。聚丙烯泡罩包装自 20 世纪 80 年代初面世以来，因其能克服聚氯乙烯和聚偏二氯乙烯泡罩的一些缺点，逐渐获得药品包装市场的青睐。

聚丙烯的主要缺点是耐低温性能较差，在 -20℃以下变脆，与聚乙烯或其他材料（如聚异丁烯）共混可有效提高制品的抗冲击性能。与乙烯共聚可以提高产物的透明度和提高冲击强度，同时具有良好的耐化学品性、耐磨性和阻隔水蒸气透过作用。取向或添加澄明剂或成核剂可以改善聚丙烯的澄明度或透明性。

聚丙烯制品能耐受多种化学药品（包括强酸、强碱及大多数有机物），可耐受 115℃热压灭菌和环氧乙烷气体灭菌，不适于干热灭菌，用 2.5Mrad 辐射灭菌时有少量分解。

二、聚氯乙烯

聚氯乙烯（polyethylene chloride，PVC）是以氯乙烯为单体，经自由基加成聚合而成。常在加压条件下，以过氧化物（如过氧化十二酰、偶氮二异庚腈等）为引发剂的乳液聚合或悬浮聚合法制备。

PVC 树脂是白色或微黄色粉末，含氯量 56% ~58%。由于分子链中C—Cl 键的偶极影响，其极性、刚性比聚乙烯大，介电常数和介电损耗较高，可耐酸、碱的侵蚀，也是氧的良好屏障物。PVC 溶度参数约 19.8 $(MPa)^{1/2}$，溶于某些酮类、酯类和氯化烃类溶剂，在溶度参数低的非极性溶剂（如石油、矿物油）中不溶。

PVC 树脂本身无毒，但残留单体氯乙烯及其加工助剂（特别是稳定剂锡化合物）都有一定毒性。国家有关标准规定，PVC 树脂中氯乙烯单体残留量应控制在 5ppm 以下，用作药品包装材料时单体残留量应控制在 1ppm 以下，且严格使用无毒稳定剂。我国早已生产药品及食品包装用 PVC 透明硬片、热塑薄膜。

为防止聚氯乙烯在贮存或加工中出现老化或降解，必须要填加稳定剂以提高稳定性。常用的稳定剂系统包括有机锡（如辛基硫代锡复合物），钙 - 锌盐、钡或镉 - 锌盐，过氧化材料，以及较新型的醚化锡。

直接将 PVC 树脂、稳定剂、润滑剂等助剂在一定温度下混合，经滚压制成的薄片称为硬质聚氯乙烯，或未增塑 PVC。添加增塑剂的产品为软质聚氯

乙烯，需要注意的是，增塑会降低耐化学品性和增加气体或水汽的渗透性。常用的增塑剂包括邻苯二甲酸酯类、柠檬酸酯类、癸二酸酯类或大分子增塑剂（如聚氨酯）等，添加量可能超过树脂的重量。硬质聚氯乙烯主要用作片剂、胶囊剂的泡罩包装、药瓶等，其成型方便、强度好、无色透明、透气率低，但加工性、热稳定性和抗冲击性差。软质聚氯乙烯是输液袋的主要材料，也可以用于其他类型药品和食品的薄膜包装，其优点是透明、柔软、质轻、不易破碎，缺点是增塑剂的挥发和浸出可能导致输液澄明度下降、药品和食品异味等。

PVC 中通常还需加入加工助剂（润滑剂等）和冲击改性剂（ABS、MBA 和乙烯－醋酸乙烯酯共聚物等）。吹塑用硬聚氯乙烯中可填加高达 15% 的甲基丙烯酸甲酯－丁二烯－苯乙烯共聚物等冲击改性剂。薄膜用热成型树脂中也需要加入冲击改性剂（通常为聚醋酸乙烯酯），以提高成型速度和降低成型温度。冲击改性剂可能降低耐化学品的性能和增加渗透性。对于药品包装用 PVC，需要注意增塑剂、稳定剂、改性剂、单体残留、润滑剂、催化剂残留等因素的影响。

PVC 可用环氧乙烷灭菌，某些型号的软质 PVC 可热压灭菌（115℃）或 2.5Mradγ－射线照射灭菌；硬质 PVC 也可用 γ－射线灭菌。

三、聚苯乙烯

聚苯乙烯（polystyrene，PS）可采用发泡聚合、本体聚合、溶液聚合、悬浮聚合和乳液聚合法制备。聚合方法将影响最终塑料产品的特征和可能的残留物，应规定苯乙烯单体的含量限度。

聚苯乙烯是一种线型无规立构聚合物，侧链上苯环的空间位阻使聚合物不能结晶，但具有较大的刚性，是脆性最大的塑料之一，在室温下伸长率低、冲击强度差。常采用共混或接枝共聚方法改善其脆性，如用聚丁烯和苯乙烯－丁二烯改性。改性后的材料称为高抗冲 PS 或增韧 PS，其刚性、硬度、透明性和耐化学品性较低，但渗透性增加。苯乙烯也可以与丙烯氰共聚或者与丙烯氰－丁二烯共聚。聚苯乙烯大量用于泡沫材料（开孔或闭孔），用于缓冲或绝热用途。

聚苯乙烯收缩率低、加工性能好，是优良的模塑材料。作为药品包装材料，聚苯乙烯以往多用来盛装固体制剂，具有成本低、吸水性低、易着色等优点。聚苯乙烯能被许多化学药品侵蚀和溶解，造成开裂、破碎，一般不用于液体药剂包装，特别不适合用于包装含油脂、醇、酸等有机溶剂的药品。适于辐射灭菌，环氧乙烷灭菌，115℃热压灭菌，不适于干热灭菌。

四、聚酯

目前应用最广泛的聚酯，聚对苯二甲酸乙二醇酯（polyethylene terephthalate，PET），是对苯二甲酸与乙二醇缩合聚合的线型聚合物。

尽管在5种通用塑料中，PET的价格相对昂贵，但其各方面性能都比较优异。PET耐酸（除浓硫酸）、碱及多种有机溶剂，吸水性低。PET具有优良的机械性能和耐磨性，其拉伸强度和弯曲强度较大，但热机械性能与抗冲击性能相对较差。加工条件对PET的结晶性有很大影响。在熔融温度以上急剧冷却聚酯不产生结晶；但若把无定形聚酯加热至80℃以上则开始结晶，温度升高至180℃时结晶度达最大值。PET长期放置过程中平衡吸水率可达0.6%左右，含水量较高的树脂在高温加工时会出现降解，通常应控制含水量在0.2%以下。

PET本身无毒、透明，加工成制品时不需添加增塑剂和其他附加剂，故安全性良好，在药品和食品包装领域主要用于制作薄膜，1～3L的拉伸吹塑容器，以及药品、化妆品包装用小型模塑制品。

聚萘二甲酸乙二醇酯（PEN）是比较新型的聚酯，其与PET的共混物或共聚物已商品化。PEN对水汽和其他气体的阻隔作用较强，具有高紫外光屏蔽作用，并且能缩短容器成型加工的生产周期。PET－PEN复合物作为一种高强度和透明的材料，有望替代玻璃。目前，PEN已获FDA批准，作为可直接接触食品的包装材料。共聚聚酯有Eastman Plastics公司的PETG等，该共聚物为无定形的塑料，具有高度透明性，对酸、碱和多种油类耐受性良好，对芳香剂的滞留作用优异。热固型聚酯树脂由二元酸和多官能度的醇聚合而得，多用于化学品贮罐和化工管道，而不是直接在药品包装领域应用。

五、聚碳酸酯

聚碳酸酯（polycarbonate，PC）是双酚A与碳酰氯或碳酸二酚酯在催化剂存在下经缩聚反应而得。

聚碳酸酯是透明（透光率可达90%）的高度结晶聚合物，模塑收缩率0.5%，机械性能良好（如抗冲击强度高、耐高温和具有相当低的吸湿性），水汽透过性相当抵。聚碳酸酯可制成完全透明的容器，FDA已批准其使用。其强度为一般塑料的5倍，因此可制成薄壁容器。在医药领域，预计其在共挤出膜中的应用会不断增长。

聚碳酸酯易被碱或芳香族碳氢化合物破坏，有些类似应力开裂。聚碳酸酯熔融温度高（220～230℃），300℃长时间不分解，但不能干热灭菌，可热压（115℃）、辐射或环氧乙烷灭菌。

六、纤维素类

纤维素类（cellulose）包括最早被发现的一些塑料品种，醋酸纤维素、醋酸纤维素丁酸酯、硝化纤维素、再生纤维素类等。纤维素衍生物是一类重要的药用辅料，有些品种也可用于药品的包装。醋酸纤维素丁酸酯性能优于单纯的醋酸酯，尤其是韧性和抗冲击强度，主要用作工程塑料，偶尔用于药用装置和辅助给药装置，也可用于透气性硬接触眼镜。硝化纤维素、聚偏二氯

乙烯、聚乙烯等涂覆的再生纤维素膜强度大、柔软、透明，具有良好的耐脂性，可用于透明外包装、窄条包装和层合板的外层。

七、离聚物

离聚物（ionomer）是一类比较新颖的塑料，如 Surlyn 通常为乙烯和甲基丙烯酸的金属盐共聚得到的支链聚合物，侧链上的金属可以是 Ca、Zn 或 Mg。离聚物中的离子键有可逆交联作用。受热时，相邻分子间的吸引力减弱，导致材料的融化和流动；冷却时，这种离子键又重新建立。其分子内存在离子化羧基，它提供了交联作用的基团。离聚物的物理性能与 LDPE 有些类似，熔点较低（约 70～80℃），热熔温度较宽，有粉末和液体存在时密封良好（即污染密封），因而 Syrlyn 被用作热封层。与多数其他的热封剂比较，离聚物的封合速度更快、安全性更高。离聚物比低密度聚乙烯昂贵，但作为热封层，其厚度只要有聚乙烯（LDPE）的 2/3 即可发挥有效的作用。离聚物具有优异的耐磨性和良好的耐刺穿、抗冲击性能。

第二节　药品包装用橡胶

一、橡胶（弹性体）的特点

“弹性体”一般指基础聚合物，而“橡胶”则用于指完全配合好的成品件。橡胶在药品包装中的应用始于 20 世纪早期，由天然橡胶制成的橡胶塞代替了软木塞和玻璃塞，橡胶塞的优点见表 7－3。

表 7－3　橡胶的特点

性质	优点
柔性	适应小瓶等的形状
回弹性	针头穿刺后重新密封
非热塑性	能耐受高温灭菌和其他灭菌过程
压缩成型性好	在产品有效期内保持密封
根据组分的选择而变化	可开发不同的配方与大多数药物相容

弹性体的选择对制剂有重要影响。注射产品封闭常用弹性体见表 7－4，其中，天然橡胶、合成聚异戊二烯、（氯化或溴化）丁基橡胶一般用于注射产品的包装和给药系统中的橡胶密闭系统和橡胶塞的生产。

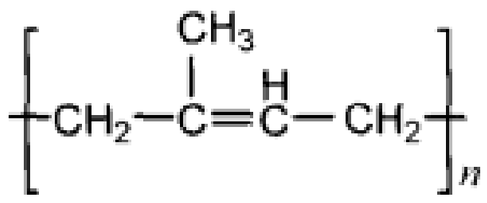
橡胶的配方是多种成分的复杂共混物，因其多样、复杂的化学性质和某些成分被浸出的风险，橡胶通常被认为是主包装材料中要求最严格的。

表 7-4 弹性体的特性

橡胶	特征
天然橡胶	良好的物理特性
合成聚异戊二烯	良好的物理特性
丁基橡胶	低渗透性
卤化丁基橡胶	与丁基橡胶类似，但水可提取物低
丁腈橡胶	耐矿物油性
硅橡胶	高渗透性
氯丁二烯橡胶	耐油性不如丁腈橡胶

二、天然橡胶

天然橡胶是第一种在药品包装领域应用的聚合物，并且能提供比较理想的特性，其回弹性可提供良好的密封性，以及针刺后的重新密封性。高回弹性的部分原因是因为其直链弹性体结构。



典型的硫化天然橡胶配方见表 7-5。在固化或交联过程中，全部双键中只有 10% ~20% 发生反应，这是导致暴露于热、氧气或空气等条件下发生化学断链的根源，其结果是橡胶表面变黏、裂纹，并最终发生降解。

虽然天然橡胶应用了很多年，但“胶乳蛋白过敏（即天然蛋白和天然橡胶胶乳引起的过敏反应）”问题也不断引发关注。供应商一直寻求干燥天然橡胶的替代品，如采用合成的聚异戊二烯。

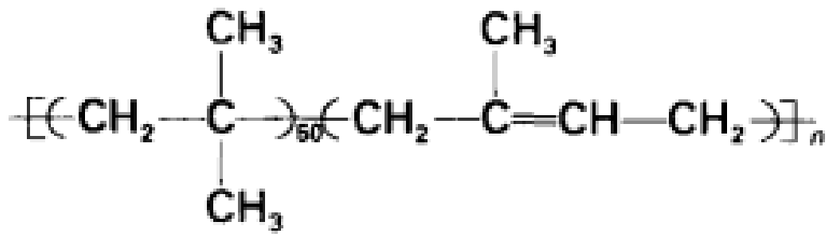
表 7-5 典型的硫化的天然橡胶配方

原材料	成分	含量% (W/W)
弹性体	天然橡胶	60.00
填充剂	碳酸钙	25.0
颜料	红色铁氧化物	4.0
增塑剂	石蜡油	5.0
加工助剂	硬脂酸	1.0
活化剂	氧化锌	2.5
硫化系统	硫	1.0
	硫化促进剂（如硫胺类，二硫代氨基甲酸盐，秋兰姆）	1.5

三、卤化（氯化或溴化）丁基橡胶

丁基橡胶于 1942 年上市，氯化或溴化丁基橡胶则分别于 1960 年和 20 世纪 70 年代上市。这三种聚合物均有较低的透气性。丁基橡胶的硫化需要很高的固化剂量以完成交联过程；卤化丁基橡胶具有更大的反应活性，可能使用较低的固化剂量，而采用所谓的非常规橡胶硫化系统可显著降低可萃取物水

平。



某些应用中需要天然橡胶和卤化丁基橡胶综合性能的包装材料，这里不能采用丁基橡胶，因所需固化时间较长，会造成天然橡胶的过度固化而形成不可使用的“非均匀”混合物。

第三节　药品包装用塑料和橡胶的常用助剂

为了提高性能、改善加工成型条件以及降低成本，在聚合物制品中经常添加多种高分子助剂，包括增塑剂、稳定剂、抗氧剂（防老剂）、抗静电剂、填充剂和增强剂、着色剂（颜料和染料）、阻燃剂、紫外线吸收剂、增韧剂、遮光剂、抑菌剂以及加工助剂（如脱模剂、润滑剂等）等。橡胶中一般还需要添加硫化（固化）剂和硫化促进剂等。通常，橡胶中含有的成分比塑料多，但各种添加剂的类型、作用等基本一致。

添加剂的种类和用量，需要根据塑料或橡胶的品种及加工工艺确定，应遵循以下原则：用量恰当、相互协同；安全、无毒，逸散性小，不与药物相互作用；最好无臭、无味等。

一、增塑剂

增塑剂通常为对热和化学物质稳定的小分子有机化合物，在一定比例范围内与聚合物形成均一、稳定的相容体系，增塑剂和聚合物之间一般无化学键结合。增塑剂分子插入聚合物分子间，削弱链间的相互作用力，增加聚合物柔性，降低玻璃化转变温度、熔点、软化温度等，以改善聚合物制品的柔软性、弹性、抗冲击性和耐寒性。石蜡油等增塑剂可降低橡胶的硬度和改善其加工性能。

增塑剂一般要求挥发性、迁移性和浸出性低，无毒，与药物无相互作用等。常用的增塑剂有邻苯二甲酸酯、磷酸酯、脂肪族二元酸酯、枸橼酸酯和聚氧乙烯类等。有资料显示，增塑剂如邻苯二甲酸双（2－乙基己基）酯（DEHP）可从输液袋中浸出。不同增塑剂对制品性能有不同影响。例如在聚氯乙烯中加入癸二酸二辛酯（DOS）显著改善制品的耐寒性；加入季戊四醇酯可提高耐热性；无毒性的磷酸二苯一辛酯（DPOP）可保持制品无毒，适合于制备输液袋、输血袋、食品袋等。在实际生产中为满足全面的性能要求，常使用复合增塑剂。

二、稳定剂

稳定剂可以增加材料在加工过程和模塑后的稳定性，通常为了对抗热和光的综合效应。PVC 制品中必须填加稳定剂。

有机锡化合物是重要的 PVC 稳定剂，常用的有二丁基二醋酸锡、二丁基二月桂酸锡等。这些化合物的丁基可与 PVC 活性游离基结合而发挥稳定作用。有机锡稳定剂的效率高、相容性好、透明度高、可单独使用，缺点是成本高。硬脂酸皂类（Ca、Zn、Al、Li 等金属盐）、月桂酸皂类和蓖麻油酸皂类等金属皂类稳定剂可以置换 PVC 中不稳定氯原子，抑制聚合物降解。这类稳定剂多数无毒，耐光照，耐候性好，可用于透明、半透明或不透明制品，同时有润滑作用。与双键发生加成作用的物质，如各种螯合剂、硫醇类、顺丁烯二酯类也是一类重要的稳定剂。通常，聚氯乙烯降解后的分子结构中存在双键，而这种双键在外界条件影响下又成为降解中心，因此，消除双键即可抑制聚合物降解。

三、抗氧剂

抗氧剂广泛应用于防止和延缓聚合物的氧化降解，塑料中抗氧剂的用量在 0.01% ~0.4% 之间。常用抗氧剂的类型如下：受阻酚及甲酚（主抗氧剂，自由基淬灭剂）；仲胺（主抗氧剂，自由基淬灭剂）；亚磷酸酯和硫酯（次抗氧剂，分解过氧化物）；丁羟甲苯（BHT）和丁羟茴香醚（BHA）（主抗氧剂）。

四、填充剂

填充剂指惰性的固体物质。塑料中常用填充剂有碳黑、白垩或碳酸钙、滑石、瓷土、二氧化硅和碳酸镁。填充剂可用于降低成本，但也能用于改善塑料的性能，如碳黑能显著降低聚合物对光的敏感性。填充剂的最高限度是 1∶1 的比率，含量更高则导致其与塑料的结合功损失。填充剂不同，制品的吸湿性、收缩性等有明显差异，对于密闭系统（尤其是需热压灭菌的制品）而言，这些性能非常重要。加入填充剂有时会使热固型树脂的物理性能和耐化学品性能降低，渗透性增加。

弹性体中加入填充剂（如碳黑、滑石粉、高岭土和白垩）的目的是增大体积，降低成本和改善橡胶制品的物理性能，如硬度、强度和耐磨损性。碳黑含多核芳烃，应特别关注其致癌性。目前，注射产品包装中趋于不再使用碳黑作填充剂。高岭土可能导致可溶性铝从橡胶塞中释放进入注射剂溶液，近年来已经开发了不含铝化合物的橡胶配方。

五、硫化剂

通过硫化（或固化）作用，聚合物链以化学键交联形成三维结构，从而

减小橡胶在室温受力下发生永久形变和高温下（如蒸气灭菌）“熔化”的可能。橡胶在金属模具中加压成型过程需加热（一般为 140～200℃），成型和硫化过程同时进行。硫化剂是橡胶的化学交联过程必需的，常用基于硫的硫化体系（硫化剂和硫化促进剂），可用于大多数的药用聚合物。橡胶硫化配方中的活化剂，通常为氧化锌或硬脂酸，可减少促进剂用量和缩短硫化时间。很多硫固化的橡胶在水溶性可注射产品的应用一直比较令人满意，但是注射剂中检测到的污染物来源于橡胶硫化体系，如有机促进剂 2－巯基苯并噻唑及相关衍生物，应引起注意。

氯化丁基橡胶可以采用洁净的非传统硫化剂，或无硫配方。溴化丁基橡胶允许使用更少的硫化剂，还可采用无锌配方。

六、抗静电剂

聚合物及其制品存在明显的静电现象，静电对于聚合物加工和使用是个不利因素。表面电荷能引起材料的排斥或吸引，例如在高速一步制粒包衣时，滚动小丸的聚合物衣膜产生的静电可使小丸相互吸引成团，妨碍包衣均匀进行；带有静电的薄膜制品则容易吸附灰尘、水分等。将抗静电剂（如季铵盐、吡啶盐、咪唑衍生物等阳离子型表面活性剂和一些非离子型表面活性剂）涂覆在聚合物材料表面或添加到内部，可以在材料表面形成抗静电分子层，这个平滑的分子层有助于减少摩擦，避免静电产生；抗静电剂的电荷与摩擦产生的电性相反的静电荷发生电性中和是抗静电剂作用的另一种机制。

七、润滑剂

为了改善塑料熔体的流动性，降低熔体与加工机械表面间的摩擦力，提高制品光洁度，常添加硬脂酰胺、油酸酰胺、硬脂酸、石蜡、低分子量聚丙烯等润滑剂。这些润滑剂大多毒性较低，可用于医药包装。润滑剂的用量通常小于 1%，过量的润滑剂会从制品表面析出，影响外观等性能。

第四节　高分子材料在药品包装中的应用实例

常用药品包装按形状可划分为 5 类：容器；片材、膜和袋；塞；盖；辅助给药装置。高分子材料在这些典型的药品包装中均有应用，见表 7－6。

热塑型塑料是药品包装中应用最广泛的一类高分子材料。从经济角度考虑，聚乙烯、聚苯乙烯、聚丙烯及其共聚物、增塑和非增塑聚氯乙烯以及聚酯，这 5 种通用塑料均有食品级的产品，应用也最多。聚苯乙烯的优点是透明、模塑性能好，但与多数其他种类的塑料相比透湿及透气性大，耐热、耐溶剂性差，未进行抗冲击改性的聚苯乙烯脆性大，目前，通用聚苯乙烯的应用已逐渐减少。低密度聚乙烯可用于较柔软的包装，高密度聚乙烯及聚丙烯

主要应用于要求具有一定防水汽性能的硬质容器。聚氯乙烯耐湿性较差、对气体阻隔性一般，通常用作药品的“外包装”。增塑聚氯乙烯具有高度的柔性，可用于制备可折叠包装。PET 的价格尽管较高，但通常用于较薄的包装（如采用拉伸模塑工艺制备），可作为口服液体制剂用玻璃容器的替代品。这几种通用塑料均可用于注射吹塑或挤出吹塑方法生产的瓶、管、罐、桶、盒等中空容器，这类包装多用于片剂、胶囊、软膏、液体药剂的分装。利用特殊性能的塑料盖及接口，如按压螺纹盖、挤压旋转盖、制约环、保险环、易碎盖等，也可实现安全包装或防偷换（tamper－evident）包装。压敏胶带、变色黏合剂、热收缩薄膜等封缄技术也是有效的防偷换包装形式。

表 7－6　药品包装用高分子材料的一般应用范围

包装名称和材料	常用制剂
塑料输液瓶，聚丙烯、低密度聚乙烯	注射剂≥50ml
输液袋，聚氯乙烯，共挤出复合膜、袋	注射剂≥50ml
口服固体制剂用塑料瓶	片剂、胶囊剂、丸剂
药用聚氯乙烯硬片，铝塑泡罩包装	片剂、胶囊剂
药用聚氯乙烯－聚乙烯－聚偏二氯乙烯复合硬片，铝塑泡罩包装	片剂、胶囊剂
药用聚氯乙烯－低密度聚乙烯复合硬片	片剂、胶囊剂、栓剂
药用聚氯乙烯－聚偏二氯乙烯复合硬片	片剂、胶囊剂
冷冲压成型药用复合硬片，尼龙－铝－聚氯乙烯	片剂、胶囊剂、栓剂
液体制剂包装用塑料瓶	滴眼剂、滴耳剂、滴鼻剂、酊剂、搽剂、洗剂、糖浆剂、口服溶液剂、混悬剂、乳剂
药用铝塑管	软膏剂、眼膏剂
塑料喷雾罐	喷雾剂
药用丁基胶塞	注射剂
药用铝塑组合盖	口服液、注射剂
药品包装用聚乙烯膜、袋	原料药
预灌封注射器	注射剂＜50ml

高密度聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯等防潮性能好、拉伸强度高，这些聚合物单层材料可用于普通的单层药袋、窄条包装，聚乙烯袋也用于原料药的内包装或外包装材料。但是，单层材料的性能通常不够理想，如聚乙烯和聚丙烯薄膜的气密性、透明度均较差，印刷性能不良；聚偏二氯乙烯、聚酯薄膜性能虽好，但不能热合成袋，价格较高。由 2 种或 2 种以上聚合物，或聚合物与金属箔、纸质材料等制备的多层复合膜、片则可改进包装的整体性能。这类复合膜、硬片大量用于片剂、胶囊剂、颗粒剂等包装用复合药袋、泡罩包装等。在泡罩包装的铝箔外层涂有韧性很强的聚酯材料可以得到安全泡罩包装，由于 PET 涂层的铝箔在按压作用下不会破裂，要取出包装的片剂或胶囊剂，必须从单个泡罩的未热合角撕去涂有 PET 的铝箔。

热固型树脂适用于药品与密闭件不直接接触的容器盖，在许多包装的内涂层中使用的材料（清漆）也属于热固型树脂。热固型塑料，例如尿醛、酚醛树脂等，均通过缩合聚合反应制备，在反应过程中存在“固化”状态。热

固型清漆可用于黏合剂系统（包括层合）和金属罐、金属管的涂层（如环氧树脂、聚酯、聚脲类的聚合物）。

药品包装材料的选择，除了必须考虑保证药品质量外，还应遵循对等性、适应性、协调性、美学性、包装材料与药物相容性以及无污染的原则。药品包装材料的选择一般需经过4个阶段：

①确定材料的级别　确定材料及所含成分符合食品级标准，明确残留物、添加剂和加工助剂等成分；核对已有的安全性数据。需要注意的是，添加剂含量应较低，且不含镉、铅等重金属。

②浸出、化学和生物学试验　这一阶段仅对某些类型的材料有要求。可采用企业内部或被广泛认同的标准进行浸出物的化学和生物学试验（毒性/刺激性）。

③产品、包装相容性和研究测试阶段　包括可行性及研究性质的试验（即初步测试阶段，以明确药品－包装组合的适用性），和加速试验。通常在循环条件下进行试验，如15℃、相对湿度50%和37℃、相对湿度90%条件下每12h或24h循环一次，然后将温度升至50℃。

④正式的药品－包装稳定性试验　一般持续5年，采用一系列贮存条件和贮存期，在规定的时间点对处方和包装的变化、降解和迁移性等变化进行分析，包括回归方法等统计分析。可能包含进一步的生物学和微生物破坏试验，以确证在贮存期间药品和包装均未发生显著变化。

包装材料的具体选择过程中，可采用下一节中所述的方法对材料的性能进行测试和评价。

第五节　高分子材料的性能测试与评价

为了恰当选择包装用高分子材料，实现药品包装的目的，标准化的性能测试方法和评价程序是非常关键的。药品包装材料的性能要求主要包括以下几个方面：力学性能、物理性能、化学稳定性、加工性能、生物安全性以及无污染和易分解或回收利用。

高分子材料的性能测试各国均有相应的标准，如美国材料与试验学会标准（ASTM），德国标准（DIN）等，我国国家标准总局和化学工业部对大多数塑料及其制品发布有国家标准（GB）和部颁标准（HG和HGB）。详细测试方法可参照相关标准。本节简要介绍药品包装用高分子材料的力学和物理性能测试、化学类型试验以及安全性和生物学试验方法。

一、力学性能

药品包装要求具有适当的机械强度，以防止贮运和使用过程中的损坏，保证药品质量。药品包装用高分子材料一般要求的力学性能测试包括：拉伸

强度、冲击强度、压缩性、撕裂性、硬度和耐磨性等，塑料薄膜还应进行热合强度和复合膜强度试验。不同形式的包装对材料的力学性能要求也有所不同。一般而言，薄膜包装要求有一定的伸长率和拉伸强度；硬质中空容器则不需要很大的伸长率，但适宜的伸长率可减轻材料因冲击和震动引起的破坏。袋包装要求材料既柔软又不易撕裂；瓶装药品则要求材料具较大的刚性、抗挤压性和抗冲击性能。

拉伸试验（如 GB/T 1040－92）是广泛应用的力学测试，能够同时得到拉伸强度、伸长率和模量。测试时，将试样（如哑铃形试样）紧固在仪器的夹具中，然后以恒定的速度拉伸试样。

塑料袋包装材料应具备较高的剪切强度。剪切试验采用在试样两侧面施加大小相等、方向相反的外力，测定试样破坏时的强度值。

压缩强度是与拉伸强度的物理意义相反的强度指标，指在试样两端施加轴向静压缩载荷直至破坏或产生屈服现象的最大载荷。

冲击强度是度量材料在高速冲击作用下的韧性、表征材料抗冲击破坏能力的指标。冲击强度测试的试样可采用基础塑料和膜、片、器件或容器等。常用的冲击试验方法有简支梁冲击试验（GB/T 1043－93）、悬臂梁冲击试验（GB/T 1843－1996）和拉伸冲击试验（GB/T 13525－92，ASTM D1822）等。

硬度可以采用 Rockwell 硬度（GB 9342－88，ASTM D785）、Shore 硬度（GB 2411－80，ASTM D1706）、球面压痕硬度（DIN 53456）试验方法测定。

Elmendorf 撕裂强度（ASTM D1922）测试类似于设计用于纸和纸板测试的方法，分别在材料的机械加工方向及其垂直方向测试，用 kN/m 量度。

二、物理性能

药品包装用高分子材料的主要物理性能测试包括热性能、吸水性和吸湿性、透气或透水性、光学性能试验等。

1. 热性能及其测试方法

热性能测试是为了检测在包装或未包装产品的状态下，（二次）加工或加热过程（如热压灭菌）中高分子材料是否出现扭曲和形变。常用维卡软化点（GB1633－79、ASTM D1525、ISO 306）、热挠曲温度、热变形温度（GB1634－79）、脆碎温度（ASTM D746，即塑料的耐低温性）、热膨胀系数以及收缩率等试验等表征。

维卡软化点测试采用平面试样（至少宽 20mm × 厚 3mm），置于控温油浴中，试样上放一平头针。以每小时 50 或 120℃升高油浴温度。标尺显示的穿入距离为 1mm 时，记录温度。维卡软化点与熔点不同，有些塑料的维卡软化点更接近 T_g。

热挠曲温度与维卡软化点测试用装置通用，试样条置于加热箱中，夹在支架上，施加 1856kN/m^2 的载荷，同时以每分钟 2℃的速率升高温度，直至试样条发生 0.25cm 的弯曲。

2. 气体渗透性及其测试方法

高分子药用包装一般都要求具有优良的气密性，以防止环境中的水蒸气、氧气、二氧化碳等气体渗入而导致的药品变质或失效，也可防止包装内的药品挥散或充填气体逸出。

气体对无缺陷薄膜的透过是单分子扩散的过程，可以采用测压计法和容量计法测定，常用渗透率衡量气体的扩散性。一定厚度的薄膜，气体渗透率为单位压差下每平方米薄膜 24h 内透过的气体在标准状态下的立方厘米数。测试标准如 ASTM D1463－63、ASTM D－1484（膜）、DIN 53380（氧和二氧化碳），以及 ASTM E－96－63T（水汽）等。

气密性与材料的结构以及气体与材料的互溶性密切相关。例如，氧气在聚乙烯中的扩散较聚酯中快得多，这是由于极性较强的聚酯分子间较大的引力；聚氯乙烯虽然为极性分子，但气密性仍不如聚酯，这是由于聚酯材料具有高度结晶的结构，气体分子更容易扩散通过无定形结构的聚氯乙烯。

3. 吸水性和吸湿性及其测试方法

严格地说，材料的吸水性和吸湿性具有不同的意义，前者是指材料直接与水接触时的吸水程度，后者是指材料在一定湿度环境中吸附水汽的程度。对于防潮用药品包装材料要求测定吸湿性，而与水直接接触的包装材料则要求测定其吸水性。通常，极性材料较非极性材料的吸水性或吸湿性更大。

塑料的吸水性试验比较简单，只要将规定尺寸的试样浸入一定温度的蒸馏水中，经过一定时间测定试样的增重即可。测定材料的吸湿性方法与上述方法类似，只是将试样放在特定湿度环境中而不是浸入水中。实际测定时，材料的形状、表面积等因素将影响测定结果。对于非均质的材料，如复合材料或层合材料，每一表面或棱角处吸水性的差别很大；均质材料切棱部位的吸水性也比模塑表面大一些。

4. 透明性和遮光性及其测试方法

根据药物性质不同，对药品包装用高分子材料的透明性和遮光性等有不同要求。液体制剂最好选用透明性好的材料。大多数非晶态高聚物不含杂质时都透明，聚苯乙烯、聚氯乙烯的透光率在 90% 以上。晶态聚合物的透明性比较复杂，结晶和非结晶区共存时，若两相密度、折光指数相同，则材料透明；结晶度很高的聚合物，若晶体尺寸小于可见光波长，则晶体不会对光产生干涉作用，材料透明，否则，由于光散射作用使材料变得不透明而呈乳白色。透明性可用透光率表示，用分光光度计测定即可。透明塑料透光率和雾度试验方法见 GB 2410－80。

如果药物的化学稳定性或物理稳定性（如降解、变色、相变等）受光照影响，则要求包装材料具有遮光性。高分子材料多为透明或半透明的，通常需添加着色剂或紫外光吸收剂以提高其遮光能力。常用的瓶、管、盒等中空容器由于外壁较厚，加入适量遮光剂（如氧化铁、二氧化钛）即有很好的效果，而薄膜包装则由于厚度太小，即使加入着色剂，遮光效果也不甚理想。

采用铝塑复合材料，在印刷油墨或层合黏合剂中掺入遮光剂等方法可以降低薄膜的透光率。

三、化学试验

化学试验是指对高分子包装材料的化学性质检查，根据不同包装材料性质选择恰当项目进行检查。如鉴别试验（燃烧试验、干馏试验、溶解性试验及红外光谱分析）、纯度试验（输液用、滴眼剂用容器纯度要求较高，包括重金属、灼烧残渣、增塑剂及稳定剂含量）、吸着性试验、浸出物试验、耐溶剂性（如环境应力开裂）、耐酸碱性以及耐老化性试验等。下面主要介绍吸着性和浸出物试验。

1. 吸着性

药物成分向包装材料迁移并吸附在材料中称为吸着性。吸着性给某些药物制剂带来两方面的不良后果：一方面，一些小剂量高效药物可因吸着造成剂量损失而显著影响疗效，如硝酸甘油片的剂量仅为0.5mg，挥发性又强，易被高聚物材料吸着，不宜采用聚合物材料包装。另一方面，药品中含有的微量防腐剂也可因吸着造成损失而不能有效抑制细菌或霉菌生长。

影响吸着性的因素包括药品的化学结构、药剂的pH、溶剂、浓度以及高分子材料的类型、所含成分、表面处理、表面积等，环境温度和暴露时间也有一定影响。

防腐剂的损失可以用化学分析方法定量，但剩余防腐剂的微生物效应通常只能通过防腐有效性测试加以验证。

2. 浸出物

浸出是指存在于高分子中的助剂自包装进入药品中。虽然在选择这些助剂时已经考虑了他们的毒性问题，但这些物质或多或少地会迁移到包装物品内，尤其是液体制剂。浸出物影响制剂的外观、色泽、口味，严重时与药物发生相互作用，影响疗效。以聚氯乙烯树脂制备的输液袋，必须严格注意其中增塑剂的浸出对溶液澄明度的影响，如增塑剂邻苯二甲酸二辛酯从输液袋中溶出形成不溶性微粒。一些研究发现，使用邻苯二甲酸二辛酯增塑的PVC输血袋，血液保存时间愈长，输血病人发生肺源性休克的现象就愈多。

高分子材料本身的浸出量通常非常低，但在某些特殊条件下也可能被浸出。例如聚乙烯与油脂长期接触，低分子量聚乙烯就可能有少量溶出。干燥不充分的聚酯在加工时可能有些酯键水解，水解生成的小分子亦可以溶出。在含有油脂、乙醇及大量水或有机溶剂的液体制剂中这种溶出现象会变得更为突出。

测试过程可参照用于食品（包括蒸馏水和乙醇水溶液或精制橄榄油）的浸出操作。欧盟总体迁移提案（EEC90/128补充修正案）建议，浸出物限量为60mg/kg或10mg/dm^2。耐浸出性测试方法可参考ASTM F－34和USP。

四、安全性和生物学试验

1. 毒性试验

高分子药用包装材料的毒性不仅与高聚物本身有关，在很大程度上还与残留单体及各种添加剂有关。纯的聚乙烯、聚丙烯化学结构稳定，毒性极低。聚苯乙烯、聚氯乙烯本身也无毒，实验证明，聚苯乙烯在家兔或大鼠体内氧化成苯甲酸，可以葡萄糖醛酸结合的形式排出体外，其单体苯乙烯具一定毒性（大鼠口服 LD_{50}为 5g/kg），但在残留量低于 0.5% 时可视为是安全的。氯乙烯单体的毒性较大，最近 FDA 要求食品级聚氯乙烯包装材料、板材或片材，氯乙烯单体残留量应在 1×10^{-11} 以下；软管、衬圈或垫片，残留量应控制在 5×10^{-12} 以下。聚酯本身无毒，其安全性问题来自聚合过程中的残留催化剂，如锑、锗等重金属，但长期试验表明，重金属含量在 3×10^{-10} 左右的聚酯材料，浸出量在 1×10^{-11} 以下。

塑料中应用较多的增塑剂按其毒性大小可分为 4 类，其中邻苯二甲酸二辛酯、二乙酯、癸二酸二辛酯、环氧大豆油、硬脂酸丁酯等安全性较大，而邻苯二甲酸二丁酯、磷酸三甲酚酯一般不宜用于食品或药品包装。

稳定剂和抗氧剂中，目前允许应用的有钙、锌、铝、锂的脂肪酸盐类以及月桂酸二正辛基锡、某些环氧化合物、多元醇以及叔丁基羟基茴香醚、二特丁基对甲酚等。

2. 体外生物学反应试验

这类试验是将高分子材料或其浸出液与哺乳动物细胞培养，观察细胞反应性判断材料生物相容性的方法。具体方法分为琼脂扩散试验、直接接触试验和洗提试验 3 种，以适合表面光滑样品、低密度或高密度样品以及各种浸出液等不同试样的需要。试验过程大致为：取细胞培养物在平皿上铺成薄层，加入一定面积的试样或一定浓度的浸出液，在 37 +1℃和 5% ±1% 二氧化碳浓度下培养 24h，然后根据细胞溶解情况将试验结果分为 0 ~4 级反应，同时以阳性反应物和阴性反应物对照。反应性在 2 级以下的试样可以认为符合包装容器要求。

3. 体内生物学试验

经过体外生物学反应性试验合格的高分子包装材料一般不要求作体内生物学试验，但体外试验有显著生物活性者必须作进一步的体内试验，此外，对于注射剂和血液制品、滴眼剂的包装材料，以及直接植入人体的高分子材料等也需进行体内生物相容性评价。

体内生物学试验包括材料提取液的静脉注射或腹腔注射、皮内注射、眼内刺激性试验以及材料的埋植试验。常用的提取溶剂为氯化钠注射液、乙醇 – 氯化钠（1 ∶ 20）注射液、PEG400、包装内容物的溶剂和植物油等。对于输液剂等灭菌或无菌药品的高分子包装材料还必须进行无菌试验、热原试验以及溶血试验等安全性试验。

除上述关于药品包装用高分子材料或容器的测试和评价，对于包装不同制剂的容器还需进行特定的检查。例如，对于血液制品的塑料包装容器，BP（2003 年版）附录 XIX D 除要求前述检查外，还具体规定了撕裂检查、裂隙检查、填充速度检查、压空试验、温度变异试验以及透光率检查等；日本药局方则明确指出监测的品种为 500ml 以上的输液容器。一般而言，对包装固体制剂的塑料容器要求较低；其次是软膏类包装容器，对于那些含有油性基质的药品，要注意油性成分对包装材料中可能存在的镍、铬等皮肤致敏物浸出性的检查；对于液体制剂，尤其是包装注射液的容器，则要求全面检查生物性能和理化性能。

世界卫生组织已提出了对药物制剂用塑料包装的国际性要求，例如，有关输液和注射剂的内容包括：水溶性浸出物的理化测试；非挥发性残渣、重金属、缓冲能力、还原物质；体内生物学测试；小鼠全身毒性（水－醇，油浸出物）；皮下注射试验（家兔）；心脏（猫）毒性试验（输注）；体外生物学测试；水溶性浸出物的溶血作用。

我国和世界先进国家的药品管理机构对医药包装均有具体法规。我国 1988 年正式颁布了“药品包装管理办法”，2000 年颁布了“药品包装用材料、容器管理办法（暂行）”，对包装管理及质量检测、包装材料及其容器质量、标准化等均有明确规定。美国药典、英国药典和日本药局方均制定有对包装容器质量详细的检查、评价方法，对药品包装用高分子材料及容器也有具体的试验方法，制剂生产厂也相继建立包装材料质量保证体系，对包装材料在包装前后进行全面的检查和控制。

需要指出，目前药品包装用高分子材料的品种虽然只有聚乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯、聚酯以及聚氯乙烯、聚四氟乙烯和聚碳酸酯等为数不多的几种，但由于各自性质不同，在评价方法上仍需区别对待。美、英、日等国药典目前正式收载的品种也仅聚乙烯、聚丙烯和聚氯乙烯等几个品种，其他材料尚无可依据的药用包装标准。所以，在使用这些材料以及新来源的材料时，除必须严格按现有塑料工业有关标准加以质量控制外，还必须按包装剂型、品种以及材料特性参照药典有关规定进行卫生学和生物学检查。

参 考 文 献

[1] 郑俊民．药用高分子材料学［M］．北京：中国医药科技出版社，2000.

[2] 李永安．药品包装实用手册［M］．北京：化学工业出版社，2003.

[3] Dean D A，Evans E R，Hall I H. Pharmaceutical Packaging Technology［M］. London and New York：Taylor & Francis，2000.

[4] 蔡韵宜，赵岩峰．塑料包装技术［M］．北京：中国轻工业出版社，2000.

[5] 董炎明，张海良．高分子科学教程［M］．北京：科学出版社，

2005.

[6] 中国标准出版社第一编辑室．药品包装用材料、容器标准汇编[M]．北京：中国标准出版社，2001.

[7] 塑料标准大全：塑料基础标准通用方法 [M]．北京：中国标准出版社，1998.

英文索引

A

2, 2′ – azo – isobutyronitrile 36
acacia 159
additive polymerization 35
agar 154
AIBN 36
albumin human 178
alginic acid 155
alternating copolymer 25
amorphous state 30
amylopectin 99
amylose 99
aqueous coating techniques 237
aqueous dispersions 237
atactic 28

B

benzoyl peroxide 36
bioadhesion 85
biodegradation 49
block copolymer 25
Bloom Gelometer 177
BPO 36

C

CAP 129
Carbomer 185
carboxymethyl cellulose calcium 135
carboxymothylcellulose sodium 132
carrageenan 160
CCNa 134
cellacefate 129
cellulose acetate 127
cellulose acetate butyrate 131
cellulose acetate phthalate 129
cellulose gum 132
cellulose 110
chain reaction polymerization 36
chitin 164
chitosan 164
cloud point 126, 209, 212
CMCNa 132
CMSNa 107
colloidal cellulose 114
condensation polymerization 35, 43
copolymer 19, 39
copolymerization 39
copovidone 204
creep 72
Cremophor EL 214
Cremophor RH 40 214
croscarmellose sodium 134
crospovidone 204
cross – linking 27
cross – linked polymer 27
cross – linked polyvinylpyrrolidone 204
cross – linked sodium polyacrylate 184
crystalline state 30

D

degradation 48
degree of polymerization 19
degree of substitute 116
dextrin 103
dimethicone 230
drug delivery 1
drug delivery system 1

E

electric field response hydrogels 83
ESC 249
ethyl cellulose 138
ethylene – vinyl acetate copolymer 206
ethylhydroxyethylcellulose 127
EVA 206

G

gas permeability 62
gel strength of gelatin 177
gel 78
gelatin 175
gelatinization 101
glass state 65
glass transition 66
glass transition temperature 66, 120
graft copolymer 26
guar gum 167

H

HEC 141
heterodispersity 52
high elastic state 65
high polymer 19
homopolymer 19, 39
homopolymerization 39
HPC 143
HPMC 146
HPMCAS 152
HPMCP 151
hyaluronan 169
hydroxyethyl cellulose 141
hydroxypropylcellulose 143
hydroxypropyl methyl cellulose 146
hypromellos acetate succinate 152
hypromellose phthalate 151
hypromellose 146

I

initiator 36
interpenetration network 27
ionomer 253
IPEC 3
isotactic 28

L

L – HPC 145
latex 237
LCST 83
linear polymer 26
link 19
low substituted hydroxypropylcellulose 145
lower critical solution temperature 83
Lutrol 217

M

macrogol, polyethylene glycol 208
macromolecule 18, 20
maltodextrin 104
MC 135
melt index 69
methacrylic acid copolymer 193
methyl cellulose 135
MFT 192
microcrystalline cellulose 113
minimum film – forming temperature 192
modified cellulose gun 134
moisture uptake 123
monomer 19
mucoadhesion 85

N

nematic state 30

O

oligomer 19
oxystarch 103

P

PAA 181
PAAS 181
PC 252
PCL 223
PE 248
pectin 168
PEG 208
PEG – PCL 224
PEG – PLA 224
PEN 252
PEO 6, 208

permeability 62
PET 251
PGA 221
pH – sensitive hydrogels 83
pharmaceutical excipients 3
pharmaceutical package 247
pharmaceutical polymer material science 1
photo – sensitive hydrogels 83
PLA 222
PLGA 222
Pluronic 217
POE 225
polacrilin potassium 235
Poloxamer 216
poly (alkylα – cyanoacrylates) 229
polyacrylic acid 181
polyanhydride 227
polycaprolactone 223
polycarbonate 252
polycarbophil 186
polyethylene chloride 250
polyethylene oxide 208, 212
polyethylene terephthalate 251
polyethylene 248
polyglycolic acid 221
polyglycolide 221
polyisobutylene PSA 244
polylactic acid 222
polylactide – polyglycolide 222
polylactide 222
polymer 19
polymeric drugs 2
polymeric prodrugs 226
polymerization 35
polymers for pharmaceuticals 1
polymethacrylates 188
polyorthoesters 225
polyoxyethylene castor oil derivatives 213
polyphosphazenes 228
polypropylene 249
polystyrene 251
polyvinyl acetate phthalate 198
polyvinyl alcohol 194
polyvinylpyrrolidone 200
povidone 200
powdered cellulose 112
PP 249
pregelatinized starch 106
pressure sensitive adhesive 241
propylene glycol alginate 156
PS 251
PSA 241
PVA 194
PVAP 198
PVC 250
PVP 200

R

random copolymer 25
repeating unit 19

S

salt – sensitive hydrogels 83
shaped – memoried hydrogels 83
silicone pressure sensitive adhesive 243
silicone PSA 243
silicone rubber 231
smart hydrogels 83
sodium carboxymethylstarch 107
sodium hyaluronate 169
sodium polyacrylate 181
softening point depression coefficient 122
solubility parameter 59
starch 98
step reaction polymerization 36
sterilisable maize starch 102
strain 70
stress 70
stress relaxation 72
styrene – isoprene – styrene copolymer 244
swelling 81
swelling capacity 81
syndiotactic 28
syneresis 157

T

temperature – sensitive hydrogels 83
textures 30
thermal gelation 126
tragacanth 171

V

viscoelasticity 71
viscosity 123
viscous flow state 65

X

xanthan gun 172

Z

zein 179

中文索引

pH 敏水凝胶 83
α 化淀粉 102

A

阿拉伯胶 159

B

本体聚合 45
苯乙烯 - 异戊二烯 - 苯乙烯嵌段共聚物 244
表面能 121
波拉克林钾 235
玻璃化转变 66
玻璃化转变温度 31，51，66，120，191
玻璃态 65
泊洛沙姆 216
勃卢姆冻力计 177
部分预胶化淀粉 106

C

超分子结构 30
冲击强度 260
醋酸丁酸纤维素 131
醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 152
醋酸纤维素 127
醋酸纤维素酞酸酯 129

D

大分子 20
单分散性聚合物 52
单体 19
弹性体 253
等规度 29
低聚物 19
低临界溶液温度 83
低取代羟丙纤维素 145
电场响应水凝胶 83
淀粉 98
丁基橡胶 254
冻力 177
多分散性 52
多分散性指数 53

E

二次结构 29
二甲基硅油 230

F

反应程度 44
非晶态结构 30
粉状纤维素 112
辐射聚合 46

G

改性纤维素胶 134
高弹态 65
高分子合金 34
高分子化合物 18
高分子聚集态结构 24
高分子链的构象 29
高分子链结构 24
高分子药物 2
高聚物 19
共混聚合物 34
共聚 39
共聚维酮 204
共聚物 19，25，39
瓜尔胶 167
光敏水凝胶 83
硅橡胶 231
硅橡胶压敏胶 243
硅油 230
国际药用辅料协会 3
果胶 168
过氧化苯甲酰 36

H

海藻酸 155
海藻酸丙二醇酯 156
糊化 101
糊精 103
互穿聚合物网络 27
环境应力开裂 249
黄原胶 172

J

基本结构单元 19
基团反应 48
几何异构 28
加聚反应 35
甲基纤维素 135
甲壳质 164
间同立构 28
键接顺序 24
降解 48
交联 27
交联反应 48
交联高分子 27
交联聚丙烯酸钠 184
交联聚维酮 204
交联羧甲纤维素钠 134
交替共聚物 25
胶乳 237
胶态纤维素 114
角叉菜胶 160
接枝共聚物 26
结晶 31
界面缩聚 46
近程结构 24
浸出物 262
晶态结构 30
聚 α－氰基丙烯酸烷基酯 229
聚苯乙烯 251
聚丙交酯 222
聚丙烯 249
聚丙烯酸 181
聚丙烯酸钠 181
聚丙烯酸树脂 188
聚醋酸乙烯酞酸酯 198
聚对苯二甲酸乙二醇酯 251
聚合度 19，44
聚合反应 35
聚合方法 45
聚合物 19
聚合物的化学反应 46
聚合物前药 226
聚集态结构 30
聚己内酯 223
聚甲丙烯酸铵酯 193
聚卡波菲 186
聚磷腈 228
聚氯乙烯 250
聚萘二甲酸乙二醇酯 252
聚氰基丙烯酸乙酯 229
聚氰基丙烯酸异丁酯 229
聚乳酸 222
聚酸酐 227
聚碳酸酯 252
聚维酮 200
聚烯烃 248
聚氧乙烯 208，212
聚氧乙烯 35 蓖麻油 214
聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油 214
聚氧乙烯蓖麻油衍生物 213
聚乙醇酸 221
聚乙二醇 208
聚乙二醇－聚己内酯 224
聚乙二醇－聚乳酸 224
聚乙交酯 221
聚乙烯 248
聚乙烯醇 194
聚异丁烯类压敏胶 244
聚原酸酯 225
聚酯 251
均聚 39
均聚物 19，24，39

K

卡波沫 185

卡拉胶 160
开环聚合 42
抗静电剂 257
抗氧剂 256
壳聚糖 164
可灭菌玉米淀粉 102
可压性淀粉 106

L

拉伸强度 260
离聚物 253
离子交换树脂 233
离子型聚合 40
连锁聚合反应 36
链引发 37，41
链增长 37，42
链终止 38，42
链转移 39
硫化剂 256
卤化丁基橡胶 254

M

麦芽糖糊精 104
明胶 175
模量 260

N

内聚能 35
内聚能密度 35
黏弹性 71
黏度 123
黏合剂 20
黏均相对分子质量 52
黏流态 65
黏膜黏附 85
凝胶 78
凝胶强度 177

O

偶氮二异丁腈 36

P

普流罗尼 217

Q

气密性 261
气体渗透率 261
嵌段共聚物 25
羟丙淀粉 108
羟丙甲纤维素 146
羟丙甲纤维素酞酸酯 151
羟丙纤维素 143
羟乙纤维素 141
琼脂 154
取代度 116
取向结构 30
取向态结构 34
全同立构 28

R

热凝胶化 126
人血白蛋白 178
溶度参数 59，121
溶液聚合 45
溶胀度 81
溶胀性 81，111，122
熔程 31
熔点 31
熔融指数 69
蠕变 72
乳酸－乙醇酸共聚物 222
乳液聚合 45
软化点下降系数 122
润滑剂 257

S

三次结构 30
苦苷胶 172
伸长率 260
渗透性 62
生物降解 49
生物黏附 85
生物黏附性 126
数均相对分子质量 52
水分散体 237

水性包衣技术 237
撕裂强度 260
塑料 20
羧甲淀粉钠 107
羧甲纤维素钙 135
羧甲纤维素钠 132
缩聚反应 35，43

T

昙点 126，209，217
体型高分子 27
天然橡胶 254
填充剂 256
透光率 261
透明质酸钠 169
透气性 62
涂料 20
脱水收缩 157

W

微晶纤维素 113
维卡软化点 260
温敏水凝胶 83
稳定剂 256
无规共聚物 25
无规立构 28
无机高分子 20

X

西黄蓍胶 171
吸湿小毛 261
吸湿性 111，123，261
吸水性 261
吸着性 262
纤维 20
纤维醋法酯 129
纤维素 110，252
纤维素胶 132
纤维素衍生物 115
线型高分子 26
相对分子质量 51，54
相对分子质量分布 53
橡胶 20，253
形状记忆水凝胶 83
序列结构 25
悬浮聚合 45
旋光异构 27

Y

压敏胶 241
压缩强度 260
盐敏水凝胶 83
氧化淀粉 103
药品包装 247
药物传递 1
药物传递系统 1
药用辅料 3
药用高分子材料 1
药用高分子材料学 1
液晶 127
一次结构 24
乙醇酸淀粉钠 107
乙基羟乙基纤维素 127
乙基纤维素 138
乙烯－醋酸乙烯（酯）共聚物 206
引发剂 36
应变 70
应力 70
应力松弛 72
硬度 260
有机高分子 20
玉米淀粉 101
玉米朊 179
预胶化淀粉 106
愈创树胶 167
元素有机高分子 20
远程结构 24，29

Z

增塑剂 255
支化高分子 26
支链 26
支链淀粉 99
织态结构 30，34

直链淀粉 99
智能水凝胶 83
重复单元 19
重复结构单元 19
重均相对分子质量 52
逐步聚合反应 36
自由基聚合反应 36
阻聚 39
最低成膜温度 192