

普通高等教育药学类规划教材

药用高分子材料学

(供药物制剂、药学专业用)

郑俊民 主编

中国医药科技出版社

普通高等教育药学类规划教材

药用高分子材料学

(供药物制剂、药学专业用)

主编 郑俊民 (沈阳药学院)

主审 贺智端 (中国科学院长春
应用化学研究所)

编者 平其能 (中国药科大学)

中国医药科技出版社

登记证号: (京)075号

内 容 提 要

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

普通高等教育药学类规划教材
药用高分子材料学
(供药物制剂 药学专业用)

主编 郑俊民

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

北京市卫顺印刷厂 印刷
新华书店北京发行所发行

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

定价: 4.20元

前 言

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

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

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

本书的执笔人:

绪论、第三、四章:郑俊民(沈阳药学院)

第一、五章:平其能(中国药科大学)

第二章:崔冬梅(沈阳药学院)

第六章:翟红莲(中国药科大学)

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

编 者

1992年2月

目 录

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

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

六、辐射聚合.....	43
第三章 高分子材料的物理化学性质.....	45
第一节 高分子溶液的理化性质.....	45
一、溶胀与溶解.....	45
(一) 溶胀.....	45
(二) 溶解.....	45
二、溶解过程热力学.....	46
三、判断溶解度及相容性的一般规律.....	48
四、凝胶(胶冻).....	49
第二节 高分子的分子量和分子量分布.....	50
一、高分子分子量概述.....	50
(一) 高分子分子量特点.....	50
(二) 分子量常用的表达方法.....	50
(三) 分子量对高分子物理性质的影响.....	51
二、分子量分布.....	51
(一) 分子量分级方法.....	51
(二) 分子量分布曲线.....	52
三、分子量及分布的测试法.....	53
(一) 端基测定法.....	53
(二) 粘度法.....	53
(三) 光散射法.....	54
(四) 凝胶色谱法.....	54
第三节 高分子材料的力学性质.....	54
一、温度和力学状态.....	54
(一) 高分子热运动的特点.....	54
(二) 高分子的物理状态.....	55
(三) 玻璃化温度、粘流温度、熔体指数.....	55
(四) 影响玻璃化温度的一些因素.....	56
二、高分子材料的力学性能.....	56
(一) 应力与应变.....	56
(二) 粘弹性.....	56
(三) 蠕变.....	57
(四) 应力松弛.....	57
(五) 抗张强度.....	58
第四节 药物通过聚合物的扩散.....	58
一、药物通过聚合物的传质过程.....	58
(一) Fick扩散.....	59
(二) 非Fick扩散.....	61
二、扩散系数.....	61

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

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

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

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

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

绪 论

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

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

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

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

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

高分子材料在药剂学中的应用 纵观 1960 年以来, 在药物制剂中比较重要的进展, 如 1964 年的微囊, 1965 年的硅酮胶囊和共沉淀物, 1970 年的缓释眼用治疗系统 (ocuset), 1973 年的毫微囊、宫内避孕器, 1974 年的微泵、透皮吸收制剂以及近年来的漂浮制剂等的发明和创制, 都离不开高分子材料的应用。高分子材料作为药物载体的先决条件是: ① 适宜的载药能力; ② 载药后有适宜的释药能力; ③ 无毒、无抗原性并具有良好的生物相容性。为适应制剂加工成型的要求, 还需具备适宜的分子量和物理化学性质。以下先分别介绍文献报道过的一些重要的药用高分子材料在药物制剂中的应用。

一、作为固体制剂的辅料

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

二、作为液体制剂或半固体制剂的辅料

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

三、用作新型的给药装置的组件

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

四、用于控释制剂中作药物载体（生物降解聚合物）

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

五、作为生物粘着性材料

属于这类的高分子材料有纤维素醚类（羟丙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠），海藻酸钠、聚丙烯酸酯、聚乙烯醇及其共聚物、聚乙烯吡咯烷酮及其共聚物、瓜耳胶、羧甲基纤维素钠及聚异丁烯共混物等，可粘着于口腔、胃粘膜等处。

六、用作药物产品的包装材料

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

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

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

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

交链羧甲基纤维素钠。寻找新的可供药用的高分子材料,特别是能改善药物释放及传递性能,提高溶出度,生物粘着性及溶胀性,较小的毒性、刺激性及免疫抗原性的高分子辅料。

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

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

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

有关药用高分子材料的法定文件 建国以来,党和政府对药品及其有关的辅料的管理非常重视,1985年7月1日起实施的《中华人民共和国药品管理法》(简称药品管理法),全面系统地规定了对药品及其有关材料的管理,药品管理法第二章第六条规定,生产药品所需的原料、辅料以及直接接触药品的容器和包装材料,必须符合药用要求。药用高分子辅料理所当然地应符合药品管理法的所有规定,作为药物制剂人员,不但要了解遵守国家药品立法的重要意义,并且要懂得如何更好地去执行它。根据我国卫生部1988年1月20日发布的《关于新药审批管理的若干补充规定》第七条的规定:新辅料分为二类,第一类指我国创制的或国外仅有文献报道的药物辅料,以及已有的化学物质首次作为辅料应用于制剂的;第二类,国外已批准生产并应用于制剂的药用辅料,以及已有的食品添加剂首次作为辅料应用于制剂的。对这两类辅料的生产应提供的申报资料要求也有具体规定。此外,国家药典及地方卫生行政部门的辅料标准也包括了药用高分子材料。关于医药品的包装材料,国家医药管理局,1988年2月制定的“药品包装管理办法”,也从保证用药的安全有效的基本要求出发,作了全面具体的规定,指出:“凡选用直接接触药物的包装材料、容器(包括油墨、粘合剂、衬垫、填充物等)必须无毒,与药品不发生化学作用,不发生组分脱落或迁移到药品当中,必须保证和方便患者安全用药”,至于高分子材料的应用性能及物理化学性质的质量要求在我国国家标准总局和化学工业部发布的有关树脂、塑料及试验方法的国家标准和部颁标准中都有规定。此外,在评价高分子材料的化学性质和安全性时必须依据国际上统一的和国家标准的方法,遵循有关的工作规范,以保证试验数据的质量和正确性,这也是促使试验数据得到国际承认的好途径。

参 考 文 献

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

ibid, 1990:30:107~120.

- (4) Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1986, The Joint Publication of the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical society of Great Britain.

第一章 概 论

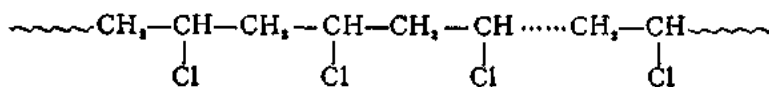
第一节 高分子材料的基本概论

一、高分子链的构成

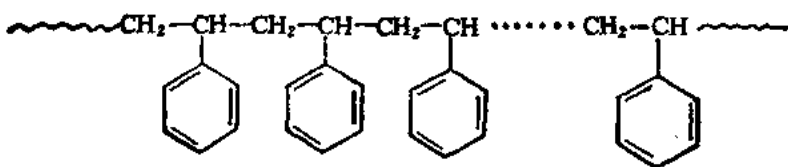
(一) 高分子的定义

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

大多数高分子的分子量在 $10^4 \sim 10^6$ 之间, 构成的原子数多达 $10^8 \sim 10^9$, 其分子链是由许多简单的结构单元以一定方式重复连接而成。例如, 聚氯乙烯是由许多氯乙烯结构单元重复连接而成; 聚苯乙烯是由许多苯乙烯结构单元重复连接而成。它们的结构式可以表示如下, 其中波纹号 \sim 代表延续的分子链:



聚氯乙烯



聚苯乙烯

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

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

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

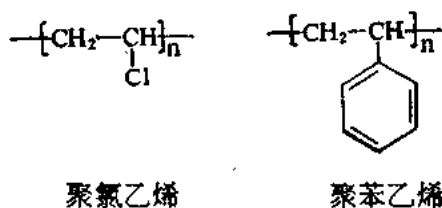
可塑性等宝贵使用性能，我们通常把来源于高分子化合物的大量实用性材料，象橡胶、塑料、纤维等，称为高分子材料。

不同高分子材料表现出高分子特性的最低分子量各不相同。这与高分子的化学组成、几何结构、分子形态等多种结构因素有重要联系。例如聚氯乙烯呈现高分子特性的最低分子量约为 5×10^3 ，而聚异丁烯和聚碳酸酯分别为 1×10^3 和 11×10^3 。

习惯上，高分子化合物又称做聚合物 (polymer)。但比较确切地说，聚合物是高聚物 (high molecular polymer)、低聚物 (low molecular polymer) 和齐聚物 (oligomer) 三者的总称。如果一个大分子的重复单元数很大，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的聚合物，则称做低聚物；如果该分子中仅有少数几个重复单元，其性质无明显的高分子特性，类同于一般低分子化合物，则称其为齐聚物。对大多数高分子化合物而言，它们事实上是不同大小分子量的同系混合物，以高聚物为主体，含有少量低聚物甚至齐聚物，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，仍按照习惯，称高分子为聚合物。

(二) 重复单元

重复单元是高分子链的基本组成单位。对聚氯乙烯和聚苯乙烯而言，它们的重复单元分别是各自的结构单元。为了方便起见，可以用重复单元表示高分子的结构式。例如，聚氯乙烯和聚苯乙烯的前述结构式可改写成：



式中，括号表示重复连接，意指整个分子由许多这样的重复单元依次相连成一列组成。 n 是该大分子重复单元的个数，叫做聚合度 (degree of polymerization, DP)，它是一个平均值，即该聚合物中所含各同系分子重复单元数的平均值，根据测定或计算的方法不同，得到的平均值的大小和含义有所不同。

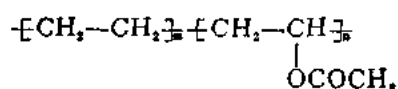
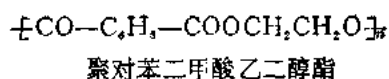
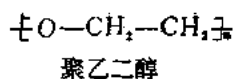
聚合物的分子量 M 是重复单元分子量 M_0 与聚合度的乘积：

$$M = DP \times M_0 \quad (1-1)$$

显然，按聚合度计算得到的分子量是聚合物的平均分子量。式1-1也可用来计算平均聚合度，例如常用的聚氯乙烯分子量为5万~15万，其重复单元分子量为62.5，由此可算得平均聚合度约800~2400。也就是说，一个聚氯乙烯分子约由800~2400个氯乙烯结构单元组成。

重复单元连接成的线型大分子，类似一条长链，因此有时将重复单元称做链节 (link)。

与聚氯乙烯的结构式相似，其它高分子都可以用它们的重复单元表示其长链结构。例如聚乙二醇、聚对苯二甲酸乙二醇酯和乙烯-醋酸乙烯酯共聚物的结构可表示为：



乙烯-醋酸乙烯酯共聚物

对于聚氯乙烯、聚乙二醇这类高分子，它们的重复单元分别与合成它们的起始原料（称做单体）氯乙烯 $\text{CH}_2=\text{CHCl}$ 和乙二醇 $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ 的元素组成相同，仅电子结构稍有改变，故这类高分子的重复单元就是单体单元。或者说，这类高分子的单体本身即是结构单元。但另一些高分子的重复单元与单体结构不完全相同，例如聚对苯二甲酸乙二醇酯的重复单元为 $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 是由对苯二甲酸（ $\text{HOOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$ ）及乙二醇（ $\text{HO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ ），二单体在聚合反应过程中失去了水分子后结合而成。还有许多由2种以上单体共聚而成的共聚物，如乙烯-醋酸乙烯酯共聚物等，其单体单元往往是无规律排布的，难以用结构式准确地表达它们的重复单元。对于高度支化的高分子和交联的网状高分子，亦与这些共聚物的情况类似。

二、高分子的命名

（一）习惯命名

天然聚合物大都有其专门的名称，例如纤维素、淀粉、木质素、蛋白质等。有的天然聚合物的名称则与它们的来源有关，例如甲壳素、阿拉伯胶、海藻酸等。这些名称一般不反映该物质的结构。一些高分子化合物系由天然聚合物衍生或改性而来，它们的名称则是在天然聚合物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。

对合成聚合物而言，现今习惯的命名方法是以聚合物的合成原料或者以链节来源的单体为基础进行命名。这种命名在一定程度上能反映高分子的化学结构特征，也比较简便。

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分别是乙烯、丙烯、乳酸、甲基丙烯酸甲酯的聚合物。

由2种单体缩合聚合得到的高分子，可以在2种单体形成的链节结构名称前冠以“聚”字，如聚对苯二甲酸乙二(醇)酯是单体对苯二甲酸和乙二醇的缩聚物，聚己二酰己二胺是单体己二酸和己二胺的缩聚物。它们分别可以归纳入聚酯、聚酰胺这种以链节结构特征命名的一类聚合物中。类似的代表一类聚合物的名称尚有聚醚，聚砜、聚氨酯、聚碳酸酯等，每一类都包括一些具体品种。

但是，由2种或2种以上单体共聚得到的高分子则习惯在单体名称后加上后缀“共聚物”3字，如乙烯-醋酸乙烯酯共聚物，乙交酯丙交酯共聚物，聚氧乙烯聚氧丙烯共聚物等。

（二）商品名称

许多高分子材料都有它们各自的商品名称，这些商品名称大都比较简单而被普遍采

用。如前面提到的聚己二酰己二胺，商品名称是尼龙-66。尼龙代表聚酰胺一大类，尼龙后面第一个数字表示二元胺的碳原子数，第二个数字代表二元酸的碳原子数。由此类推，聚癸二酰己二胺的商业名称就是尼龙-610，聚癸二酰癸二胺的商业名称就是尼龙-1010。如果尼龙后面只有一个数字，则表示该种聚酰胺的单体是氨基酸或内酰胺，数字代表碳原子数，如尼龙-6是己内酰胺或 ϵ -氨基己酸的聚合物。在药用高分子材料中，有一些材料也有它们的商品名，如聚氧乙烯聚氧丙烯共聚物的一种商品即名为“普流罗尼”，聚二甲基硅氧烷亦称为硅油等。

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是“树脂”，前面取其原料简名；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。表1-1给出了一些聚合物商品名称的例子。

表 1-1 一些高分子材料的商品名称

商品类别	商 品 名 称	化 学 组 成
树 脂	酚醛树脂	苯酚与甲醛的缩聚物
	脲醛树脂	尿素与甲醛的缩聚物
	丙烯酸树脂	甲基丙烯酸与丙烯酸酯等的共聚物
纶	涤纶	聚对苯二甲酸乙二醇酯
	锦纶	聚酰胺
	氯纶	聚氯乙烯
	丙纶	聚丙烯
	腈纶	聚丙烯腈
	丁苯橡胶	丁二烯-苯乙烯共聚物
橡 胶	丁腈橡胶	丁二烯-丙烯腈共聚物
	乙丙橡胶	乙烯-丙烯共聚物
	硅橡胶	聚硅氧烷弹性体

(三) 系统命名

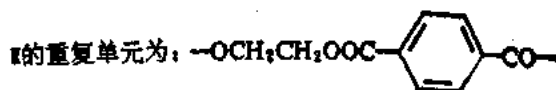
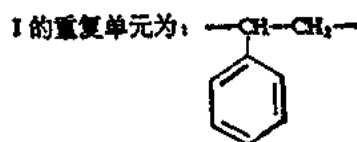
习惯命名和商品名称应用普遍，但不科学。例如从聚乙烯醇这个惯用名，容易使人误解其单体是乙烯醇，而事实上乙烯醇单体并不存在，聚乙烯醇是聚醋酸乙烯酯的醇解产物。又如聚 ϵ -己内酰胺和聚 ϵ -氨基己酸虽由2种不同单体合成，却是同一种聚合物。至于商品名称就更容易引起混乱，同一种聚合物，在不同国家，甚至不同生产厂家之间亦称谓不一。所以，国际纯化学和应用化学联合会(IUPAC)提出了以化学结构为基础的系统命名法，其规则如下：① 确定重复单元结构；② 排好重复单元中次级单元(subunit)的次序；③ 根据化学结构命名重复单元；④ 在重复单元名称前加一个“聚”字即成聚合物的名称。

根据IUPAC命名原则，如聚氯乙烯学名应称做聚(1-氯代乙烯)，书写其重复单元时，应写成 $-\text{CHCl}-\text{CH}_2-$ ，即先写有取代基的部分；又如聚丁二烯学名应称做聚(1,3-丁二烯)，它的重复单元应写成 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ，即把与其它元素连接最少的元素排列在前。这些规则也适合其它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如表1-2。

表 1-2 一些常见聚合物的系统命名

惯 用 名	重复单元	系 统 命 名
聚乙烯	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	聚亚甲基
聚丙烯	$-\text{CH}-\text{CH}_2-$ CH_3	聚(1-甲基乙烯)
聚异丁烯	CH_3 $ \text{C}-\text{CH}_2-$ CH_3	聚(1,1-二甲基乙烯)
聚氯乙烯	$-\text{CH}-\text{CH}_2-$ Cl	聚(1-氯代乙烯)
聚苯乙烯	(I)	聚(1-苯基乙烯)
聚乙烯醇	$-\text{CH}-\text{CH}_2-$ OH	聚(1-羟基乙烯)
聚甲基丙烯酸甲酯	CH_3 $ \text{C}-\text{CH}_2-$ COOCH_3	聚[1-(甲氧基羰基)-1-甲基乙烯]
聚甲醛	$-\text{OCH}_2-$	聚(氧化亚甲基)
聚己二酰己二胺(聚酰胺-66)	$-\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}-$ $\text{CO}(\text{CH}_2)_4\text{CO}-$	聚(亚胺基六亚甲基亚胺基己二酰)
聚己内酰胺(聚酰胺-6)	$-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_4-$	聚(亚胺基(1-氧代六亚甲基))
聚对苯二甲酸乙二醇酯	(II)	聚(氧化乙烯氧化对苯二甲酰)



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采用这种命名。

三、高分子的分类

高分子化合物的种类繁多, 性质各不相同。由于研究、生产和应用高分子等方面的目的各异, 在考虑其分类方法时的出发点也就不一样, 出现了许多种不同的分类方法, 但大致可以划分成 2 大类, 即习惯分类法和按高分子主链结构分类的科学分类法。

(一) 习惯分类法

常见高分子化合物的习惯分类法如表1-3所示。

表 1-3 习惯分类法及举例

分类的出发点	类	型	举 例
按聚合物来源	(1) 天然聚合物	(2) 合成聚合物	纤维素; 聚乙二醇
按聚合基本反应	(1) 加聚树脂	(2) 缩聚树脂	丙烯酸树脂; 酚醛树脂
按大分子形状	(1) 线型聚合物	(2) 体型聚合物	聚乙烯醇; 固化硅橡胶
按聚合物热性质	(1) 热塑性树脂	(2) 热固性树脂	聚苯乙烯; 脲醛树脂
按性能或用途	(1) 塑料	(2) 橡胶 (3) 纤维	聚乙烯; 硅橡胶; 尼龙

显然,同一种高分子材料在不同的分类中被强调的特点是不同的。例如,丙烯酸树脂从其来源来看,它是一种经加成聚合得到的“加聚树脂”;作为链型高分子,它属于线型聚合物范畴;在一定条件下具有可塑性,所以又称其为一种热塑性树脂;在一定场合,它也可以作为塑料使用等等。

在上述习惯分类法中,按性能或用途分类在实际生活中应用最广泛。除了塑料、橡胶、纤维 3 大类高分子材料外,还有涂料、粘合剂、离子交换树脂等几类在性能和用途上非常不同的材料。

塑料是指在一定条件下(如压力和温度)具有流动性和可塑性的高分子材料。这些材料易加工成型,如吹塑成薄膜、拉制成管材、模压成板材等。在恢复平常条件时(即去除压力和降低温度)仍能保持加工获得的形状。

根据高分子材料的热性质,塑料可分为热塑性塑料和热固性塑料 2 种。热塑性塑料是在被加热时变软并能流动的聚合物。当冷却时热塑性塑料变硬并保持高温时所赋予的形状,在适当加入稳定剂时,它们能够重复多次加热和冷却的循环加工。聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚对苯二甲酸乙二酯等均属此类材料,与热塑性塑料不同,热固性塑料是受热后形成体型结构、不能溶解和熔融的高分子材料。虽然热固性塑料通常能用加热和加压成型,但不能反复加工。而且,它一般不能耐高温。酚醛树脂、脲醛树脂均属此类材料。

纤维是具有一定强度的线状或丝状高分子材料的总称,它们的直径仅为长度的千分之一或更低,受力产生的形变只有百分之几到百分之二十,其机械强度可以在较宽的温度下保持不变。

纤维分为天然纤维和化学纤维。前者如棉、麻、丝等。这些天然纤维经过一定的化学处理,如水解、取代、酯化,可制得各种药用纤维素衍生物,如甲基纤维素、乙基纤维素、醋酸纤维素等。化学纤维分为改性纤维素纤维和合成纤维。改性纤维素纤维亦来源于天然纤维,例如,经碱和二硫化碳处理后的天然纤维在酸液中纺成的丝就是俗称人造丝的改性纤维。合成纤维则是指完全经由聚合反应得到的纺丝材料,如尼龙、腈纶、丙纶等。

橡胶是在室温下具有高弹性的高分子材料。在外力作用下,橡胶具有产生很大可逆形变的特性。当外力超过一定限度时,材料可能发生破坏。硅橡胶、聚丁二烯(顺丁橡胶)、聚异戊二烯(异戊橡胶)等都是常见的橡胶品种。

应予指出,塑料、橡胶、纤维 3 种材料之间并无严格的界限。换言之,它们的性能和用途可以因使用条件和使用目的不同而迥异。聚氯乙烯、聚丙烯主要用作塑料但也可以用作纤维,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。

(二) 科学分类法

科学分类法即按高分子的化学结构分类。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。

1. 有机高分子

该类大分子的主链结构由碳原子或由碳、氧、氮、硫、磷等在有机化合物中常见的原子组成。其中,主链纯为碳原子构成的高分子称为均链(有机)高分子或碳链(有机)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(有机)高分子,如聚酰胺、纤维素等。一些高分子主链中虽然不含碳原子以外的元素,但若有芳环结构,亦属杂链高分子,如酚醛树脂。

一般地说,有机高分子具有可塑性好,易于加工,化学性质较稳定等优点,但它们的耐热性较差、易燃、较易老化和机械强度不高。

2. 元素有机高分子

该类大分子的主链结构中不含碳原子,而是由硅、硼、铝、钛等原子和氧原子构成。主链中没有氧原子的元素有机高分子很不稳定。主链外的侧基是各种有机基团如甲基、乙基、乙烯基、芳环、杂环等。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。

元素有机高分子具有耐热、易加工、弹性好、疏水性强以及良好的绝缘性能。

3. 无机高分子

该类大分子是由除碳以外的其它元素的原子组成,即在主链和侧链结构中均无碳原子,这些高分子一般呈规则交联的面型结构或体型结构。石英、玻璃、弹性硫等材料均可列入此类。目前虽然已经研制成少数线型的无机高分子,但仍很少应用。

总的说来,按大分子主链结构分类,对系统地了解高分子材料内在性质、性能和应用等方面的规律具有一定的实际意义和理论意义,是一种较好的分类方法。表1-4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 1-4 一些常见高分子材料的结构和名称

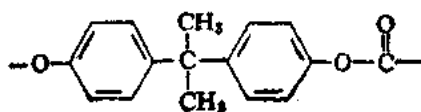
链的组成	重复单元	名 称	英文缩写
(i) C—C主链	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	聚乙烯	PE
	$-\text{CH}-\text{CH}_2-$ CH_3	聚丙烯	PP
	CH_3 CH_3 $-\text{C}-\text{CH}_2-$ CH_3	聚异丁烯	PIB
	$-\text{CH}-\text{CH}_2-$ C_6H_5	聚苯乙烯	PS
	$-\text{CH}-\text{CH}_2-$ Cl	聚氯乙烯	PVC
	Cl $-\text{C}-\text{CH}_2-$ Cl	聚偏氯乙烯	PVDC

(续表)

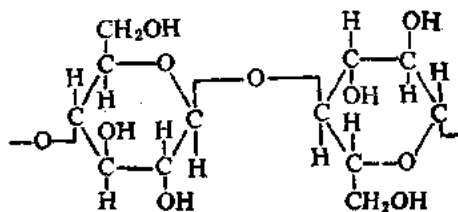
链的组成	重复单元	名称	英文缩写
	$\begin{array}{c} -\text{CF}_2-\text{CF}_2- \\ -\text{CH}=\text{CH}_2- \\ \\ \text{COOH} \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{COOCH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{COOCH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{COOC}_2\text{H}_4\text{OH} \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{OCOCH}_3 \\ -\text{CH}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{OH} \end{array}$	聚四氟乙烯 聚丙烯酸 聚丙烯酸甲酯 聚甲基丙烯酸甲酯	PTFE PAA PMA PMMA
(2) C—O主链	$\begin{array}{c} -\text{O}-\text{CH}_2- \\ -\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ -\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ \text{(I)} \\ \text{(II)} \end{array}$	聚甲醛 聚氧乙烯(聚环氧乙烷) 聚乙二醇 聚对苯二甲酸乙二醇酯 聚碳酸酯	PEO PEG PET PC
(3) C—N主链	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{O}-\text{CH}-\text{CO}- \\ \text{(I)} \\ -\text{NH}(\text{CH}_2)_6\text{CO}- \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ -\text{C}(\text{CH}_2)_4-\text{C}-\text{NH}- \\ \\ (\text{CH}_2)_6\text{NH}- \end{array}$	聚乳酸 纤维素 聚己内酰胺	PLA Nylon-6
(4) O—Si主链	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ -\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OC}-\text{NH}(\text{CH}_2)_6\text{NHC}- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{O}-\text{Si}-\text{O}- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	聚氨基 聚二甲基硅氧烷	PU/PUR SI
		聚己二酰己二胺	Nylon-66

I 的重复单元为: $\text{—OCH}_2\text{CH}_2\text{O—C(=O)—C}_6\text{H}_4\text{—C(=O)—}$

I 的重复单元为:



II 的重复单元为:



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的不同分为高分子链结构和高分子聚集态结构 2 大类。链结构是指单个高分子链中原子或基团间的几何排列,即分子内结构。分子内结构包含 2 个层次:近程结构和远程结构。近程结构是指单个大分子链的结构单元的化学结构和立体化学结构;远程结构是指单个大分子在空间的形态和构象。

聚集态结构是指单位体积内许多大分子链之间的排列。堆砌方式,即分子间结构。链结构和聚集态结构都是高分子的微观结构。在一定的条件下,将聚合物加工成聚合物产品,或者使 2 种及 2 种以上的聚合物形成具特殊性能的高分子混合物,处于微观状态的高分子聚集态则达到了更高层次的聚集态结构,即宏观聚集态结构或混合物宏观聚集态结构。

表 1-5 概括了高分子的各个结构层次及其所包含的内容。

表 1-5 高分子的各个结构层次

结构层次	近程结构即化学结构 (一次结构)	远程结构即构象 (二次结构)	聚集态结构即分子间几何排列 (三次结构)	宏观聚集态结构 (高次结构)	混合物宏观聚集态结构 (高次混合物结构)
组成	原子类型与排列	单个大分子在空间存在的形状	织态结构	球晶	高分子合金
原子类型与排列	结构单元的键接	伸展链	伸展链液晶	复合材料	嵌段共聚体
结构单元的键接	次序	无规线团	缨状胶束	泡沫	接枝共聚体
次序	链结构的成分	折叠链	片晶	填充物	弹性丝
链结构的成分	链结构的支化	螺旋链	非晶态结构	增强材料	分子混合物
链结构的支化	交联,端基	β -螺旋		夹心材料	交联
交联,端基	构型	分子量及分子量分布		层压材料	
构型	取代基围绕特定			合成木材	
取代基围绕特定	原子的空间排列方式			人造革	
原子的空间排列方式				纺织品	

从表 1-5 可以看出,近程结构是构成宏观聚合物最原始的基础,或者说,近程结构是反映高分子各种特性的最主要结构层次。它直接影响高分子的熔点、密度、溶解性、粘度、粘附性等许多性能。正因为这些性能与高分子链的重复单元化学组成及构型的密切联系,各种聚合物才得以显示出它们千差万别的特征,如异丁橡胶的高弹性,聚苯乙烯塑料的脆性,尼龙-66 纤维材料的高强度等。

远程结构,或者说大分子的构象与高分子链的柔性和刚性有直接关系。线型大分子可以处于伸展拉直、卷曲的无规线团或周期性的曲折等多种状态,就是不同外界条件下大分子链产生的不同构象的结果。

聚集态结构及其以上更高次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。

综上所述,高分子的结构包括了不同结构层次,高分子材料的性能是各个结构层次作用的综合表现,也是内部结构本质的反映。了解高分子的结构,对了解材料的性能和更好地使用这类材料具有十分重要的意义。本节主要介绍高分子的链结构,即近程结构和远程结构。在第三节再详细介绍高分子的聚集态结构。

二、高分子链的近程结构

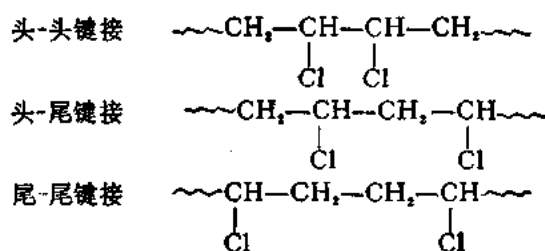
近程结构是指分子链中较小范围的结构状态,包括高分子结构单元的化学组成和键接方式,空间排列以及支化和交联等。近程结构是高分子最基础的微观结构而且与结构单元有着直接的联系,所以又称一次结构或化学结构。

(一) 高分子链结构单元的键接顺序

键接顺序是指高分子链的各结构单元相互连接的方式。在2种单体之间进行缩聚的过程中,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可能是胺基与羧基的结合。但在加成聚合过程中,即使只有一种单体存在,键接顺序也有所不同。在2种或2种以上单体参加的共聚合过程中,得到的共聚物可能具有多种键接方式。不同的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

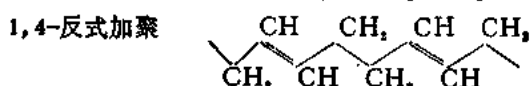
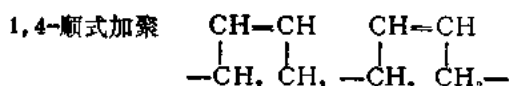
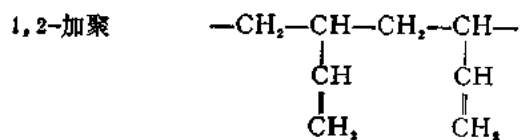
在合成高分子时,由一种单体成分反应生成的聚合物称为均聚物。在加成聚合反应中,如果参加反应的是结构完全对称的单体(如乙烯、四氟乙烯等),则只有一种键接方式。如果参加反应的是不对称取代结构的单体(如氯乙烯),形成高分子链时就可能有3种不同的键接顺序:头-头键接,尾-尾键接和头-尾键接。对聚氯乙烯而言,3种键接顺序如下:



这里我们把带取代基的碳原子叫做头,不带取代基的碳原子叫做尾。

在烯类单体($\text{CH}_2=\text{CHR}$)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。象聚氯乙烯等个别聚合物,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($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$)在聚合过程中有：



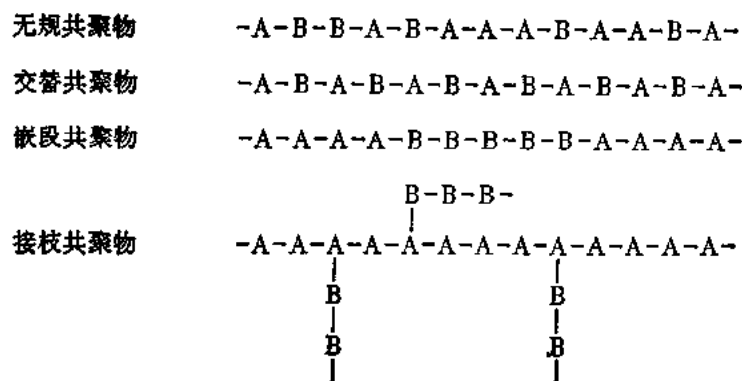
当双烯类单体中第二或第三碳原子上有取代基时，如异戊二烯 ($\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$)

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，2 种材料的弹性很不相同。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-头键接的羟基就不能缩醛化。

2. 共聚物的序列结构

由 2 种或多种不同的单体或聚合物反应得到的高分子称为共聚物。含 A、B 2 种单体的共聚物分子链的结构单元有 4 种典型的排列方式：



实际上，共聚物的结构不可能象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有几种键接方式，以何种方式为主则与单体的配比、聚合过程及聚合条件等有关。

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，2 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，

则得到所谓的“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、交联和端基等“杂结构”。

1. 支链

在分子的链节结构中，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性长链，这类高分子称为线型高分子。当分子内重复单元并不都是线形排列时，在分子链上带有一些长短不一的分枝，这类高分子称为支化高分子，而这些分枝称为支链。支链的存在使支化高分子在性能上与线形高分子有很大差异。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形高分子。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。

支链又分短支链和长支链，它们对高分子性能的影响也有差异。长支链对聚合物的结晶性能影响不显著，而具有短支链的分子比线型分子难结晶。相反，短支链一般对高分子溶液和熔体的流动性影响不显著，而长支链则有显著影响。

2. 交联

线型高分子或支化高分子上的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，即体型高分子或网状高分子。这种由线型或支化高分子转变成网状高分子的过程称做交联。硫化橡胶、固化的环氧树脂以及动物毛发等都是交联结构的聚合物。由于高分子链之间被化学键或支链固定，整块橡胶或一根毛发就是一个分子，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的胀大。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、且柔韧、加热易软化。

3. 端基

端基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的量很少，但端基可以直接影响高分子链的性能，尤其是热稳定性。链的断裂可以从端基开始，所以有些高分子需要封端，以提高耐热性。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分子量双重作用。有时为了制备嵌段共聚物，需要在高分子链上引入具有某种反应性能的端基。

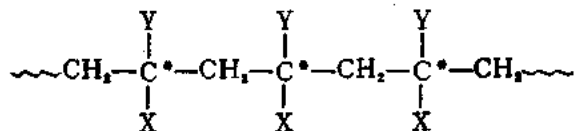
(三) 高分子链的构型

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

与低分子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 2 个不同取代基时, 则聚合物就发生旋光异构现象。如下式所示的乙烯基聚合物含有多个假不对称或手性碳原子, 以 C^* 表示。任意一个 C^* 具有 4 个不同取代基: X 和 Y 及两个链节数不完全相同的主链段。很显然, 如果 X 和 Y 2 个取代基相同, 就不存在旋光异构现象。



若每一个链节中有一个不对称碳原子, 每个链节就有 2 个旋光异构单元存在, 它们组成的高分子链就有 3 种立构排列方式。

若按锯齿形主链构成的平面投影, 以聚丙烯为例, 甲基 R 的相对排布如图 1-1 所示。

全部由一种旋光异构单元链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链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链接成的高分子则称无规立构 (atactic), R 无规地处于平面两侧。

如果每个链节中有 2 个不对称碳原子, 亦类似地有 3 种立构排列方式, 但都是双等规立构内旋异构体, 如图 1-2 所示。

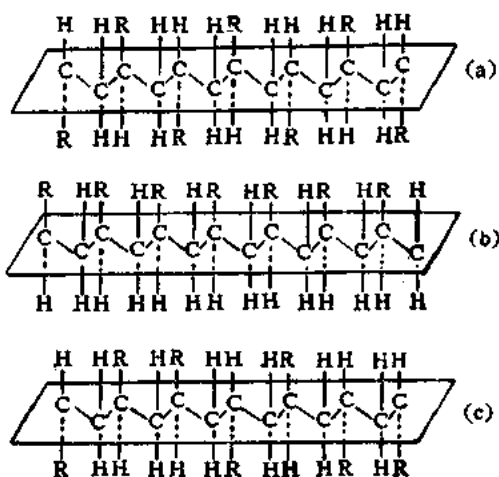


图 1-1 乙烯类高分子链的构型
(a) 间同立构; (b) 全同立构; (c) 无规立构

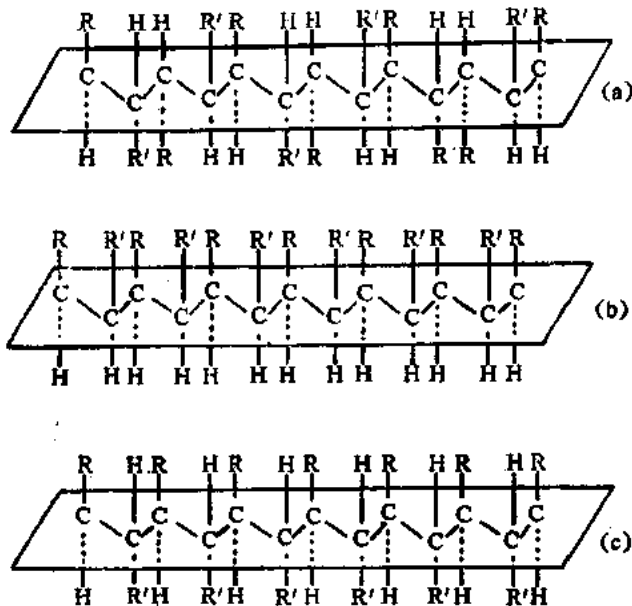


图 1-2 两个不对称碳原子的构型
(a) 一双间同立构; (b) 一非叠同双全同立构; (c) 一叠同双全同立构

应予指出, 虽然一些高分子链含有许多不对称碳原子, 空间构型有多种, 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。主链中那些不对称碳原子并不是真正的非对称中心, 只有处于分子链末端的不对称碳原子是真正非对称中心, 因其所占比例太少, 故不可能使大分子整体产生有意义的光学活性。

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 2 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有 2 个不对称碳原子, 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。有规立构高分子大部分能结晶, 而无规立构高分子一般则不能。分子排列规整和易于结晶的性能提高了聚合物的硬度、密度和软化温度, 降低了在溶剂中的溶解度。

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 (即分子量大小及其分布) 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, 将在第三章专门讨论。这里着重介绍高分子链的构象。

构象一词与构型不同, 构象的改变不引起化学键的断裂, 它是由单键内旋转造成的。

(一) 高分子链的内旋转与构象

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。由于内旋的结果, 使具有同一构型的分子中的原子相互的空间位置发生变化, 产生了各种内旋异构体, 称为分子的构象。通过分子热运动, 各种构象之间转换速度极快, 在室温时各种构象存在的时间仅有 $10^{-11} \sim 10^{-12}$ 秒数量级。在没有外力作用下, 当温度一定时, 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。

单键内旋转是由于形成单键的 σ 电子云轴性对称分布。假如单键上不带有任何原子或基团, 则单键内旋转完全自由。但实际上分子链上总有其它原子或基团, 这些原子或基团充分接近时, 原子外层电子云之间会产生排斥作用, 使内旋受到阻力, 因此内旋总是不完全自由的。所以高分子链的内旋转产生的构象必然受到其分子结构的制约, 换言之, 不同的高分子具有不同的构象数, 该数目远小于自由内旋转的情况, 受阻情况越严重, 可能的构象数目就越少。

(二) 高分子链的柔性

高分子链的每一个单键的内旋转都与其前一个单键的位置相关, 如图 1-3 所示, 相关的程度取决于键角、键长、相连的原子和基团等。但是, 很明显, 两个不同单键相隔越远, 内旋转所取空间位置的依赖性越小。也就是说, 可以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。

可以想象, 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, 高分子链取伸直状态, 构象只有一种, 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。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。

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原因。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。现将结构因素对链柔性以及链柔性对一些材料性能的影响分述于下。

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, 在低温下仍具有良好的弹性。

主链中含有双键的高分子, 虽然双键本身不发生旋转, 但却增大了非键合原子间距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。

在主链中的共轭双键、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. 侧基

侧基极性越强, 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

在交联程度较低时, 两交联点之间距离远大于链段长, 分子仍保持一定柔性, 交联程度较大时, 成为体形分子则失去柔性。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在冷至某一温度, 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。

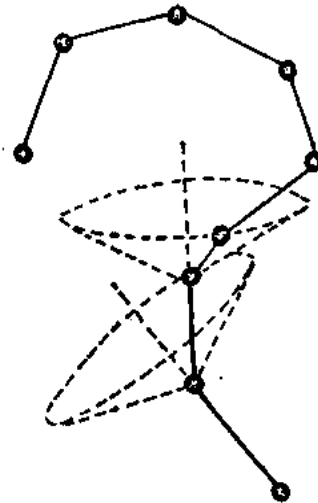


图 1-3 键角固定的高分子链的内旋转

第三节 高分子聚集态结构

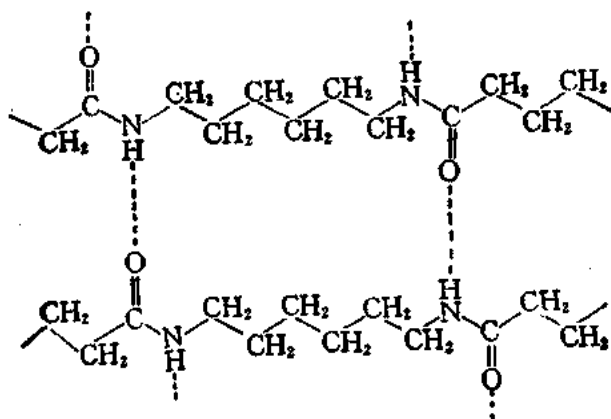
一、分子间作用力

聚集态结构又称三次结构, 是指高分子链间的几何排列。聚集态结构包括晶态结构、

非晶态结构、取向结构和织态结构等。这些结构的产生强烈地依赖于加工成型条件，也是高分子间相互作用的结果。

高分子间相互作用力是非键合原子间、基团之间和分子之间的内聚力，包括范德华力和氢键。范德华力分为定向力、诱导力和色散力。其中，色散力是高分子间最主要的相互作用力，存在于一切分子中。特别是在非极性高分子中，色散力占分子间作用力总值的80%~100%。象聚乙烯、聚丙烯、聚苯乙烯、顺丁橡胶等主要具有色散力。定向力存在于具有永久偶极的极性分子之间，如聚氯乙烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚乙烯醇等均具有定向力。在分子中，诱导力的作用一般比较小。

氢键具有方向性和饱和性。形成氢键时，分子间通过氢原子同时与2个电负性很大而半径较小的原子（如F，O，N等）结合。例如聚酰胺分子所形成的氢键：



范德华力和氢键的能量低于化学键，一般在41.86kJ/mol以下，而C—C键能为347.50kJ/mol，C—H为414.93kJ/mol，O—H为464.73kJ/mol，C—O为364.25kJ/mol。通常把范德华力和氢键称为次价力（物理力），以区别于主价力（化学键能）。虽然次价力小，但在高分子链中，由于其加和性，次价力大大超过主链的主价力。它对高分子材料的耐热性、溶解性、机械强度等都有很大影响。一些材料的受力破坏，往往不是分子链之间相互滑脱，而是分子链化学键的断裂。

分子间作用力的大小一般常用内聚能或内聚能密度（cohesive energy density）表示。内聚能是将液态或固态中的分子转移到远离其邻近分子（气化或溶解）所需要的总能量。内聚能密度即单位体积的内聚能。由于高分子的次价力很大，不能气化，只能测定其在不同溶剂中的溶液粘度或交联后的平衡溶胀来间接估算内聚能密度。内聚能密度在334.94J/cm³以下的聚合物，分子间作用力较弱，分子链较柔韧，可作橡胶使用；内聚能密度在418.68J/cm³以上的聚合物，分子间作用力相当强，其制品有较高强度，常作纤维应用；内聚能密度介于二者之间的聚合物，具有中等强度的分子间作用力，既有一定的强度，又易于加工，是应用比较广泛的通用塑料。

二、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、聚偏二氯乙

烯、聚对苯二甲酸乙二酯等。在结晶时有相变热放出，在结晶后从 X-射线衍射图象中能观察晶体的清晰点阵或衍射环，它们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，结晶温度有很大的影响。受热温度越低，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：

$$X_c = 1 - X_a = \frac{\text{晶相的含量}}{\text{晶相的含量} + \text{非晶相的含量}} \times 100\%$$

$$= \frac{\text{晶相的含量}}{\text{试样总重量}} \times 100\% \quad (1-2)$$

式 1-2 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 1-6)，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的含量，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。

表 1-6 根据不同性质测试结晶度的方法

性 质	计 算 式
比容 $v = 1/\rho$ (密度)	$X_c = (v^* - v)/(v^* - v^a)$
比热 C_p (等压比热)	$X_c = (C_p^* - C_p)/(C_p^* - C_p^a)$
比焓 h	$X_c = (h^* - h)/(h^* - h^a)$
比熔化焓 Δh_m	$X_c = \Delta h_m / \Delta h_m^*$
红外吸收系数 E_λ (λ 为特征振动频率)	$X_c = E_\lambda / E_\lambda^a = 1 - E_\lambda / E_\lambda^*$
X-射线衍射强度 I (I 为选定峰的面积)	$X_c = \frac{I_c}{I_c + I_a} = 1 - \frac{I_a}{(I_c)_{\text{熔体}}}$
核磁共振 A (A 为吸收带的面积) A_B = 宽吸收带面积 A_N = 窄吸收带面积	$X_c = \frac{A_B}{A_B + A_N}$

(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。

在成核阶段，高分子链规则排列生成热力学稳定的晶核。成核的方式有均相成核和异相成核 2 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

* 玻璃化温度在第三章第三节有论述。

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。

在生长阶段，高分子链进一步在晶核表面凝集使晶核长大。

成核过程和生长过程均与结晶温度有关。如图 1-4 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，约熔点

T_m 以下 $10\sim 30K$ ），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发生结晶。在 I 区以下 $30\sim 60K$ （II 区）主要是异相成核，均相成核速率很慢，温度相差几度，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 $0.85T_m$ ，K）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区。当温度下降至 IV 区

时，尽管成核速率很大，但体系粘度增加使链段扩散困难，结晶速率越来越小。当温度接近玻璃化转变温度 T_g 时，结晶速率已经非常小了。

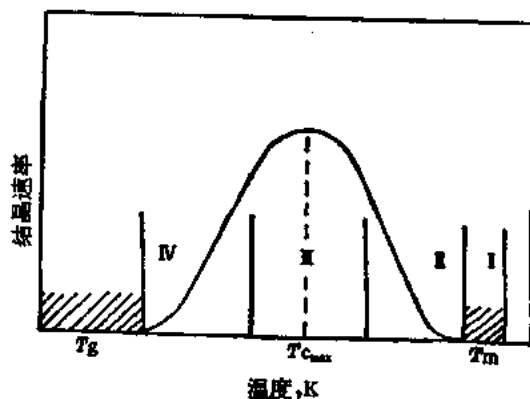


图 1-4 结晶速率随温度变化关系的分区示意图

聚合物的结晶过程除了上述主结晶阶段外，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、渗透性等的变化，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，稳定产品质量。

（三）影响结晶过程的因素

1. 链的对称性

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容易形成结晶。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%）。聚氯乙烯和聚三氟氯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. 链的规整性

链的规整性越高，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 是聚酯链段，B 是聚丁二烯链段，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, 但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°C 时竟相差约 1000 倍, 聚乙烯在 60°C 和 110°C 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 $80\sim 100^{\circ}\text{C}$ 进行拉伸, 结晶速度可提高 1000 倍。

杂质的影响有两方面。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、耐溶剂性增强, 这是分子链间紧密凝聚, 分子间作用力增强的结果。另一方面, 由于链运动受限制, 聚合物的高弹性、断裂伸长、抗冲击强度等都有所降低。性能的改变直接影响聚合物的使用价值, 掌握结晶的规律及影响因素有利于材料的加工和应用。

(五) 高分子聚集态结构模型

多年来为大家所接受和公认的结晶聚合物的结构模型是“两相结构模型”(图 1-5)。这个模型假设聚合物具有晶区和非晶区两相并存的特殊结构, 并且每一个高分子链可以贯穿好几个晶区和非晶区。在非晶区中分子链仍保持卷曲和相互缠结状态。

两相结构模型合理地解释了晶区尺寸小于高分子链长以及 X 射线衍射图象中结晶点阵及衍射环等实验事实, 但无法解释聚合物单晶的形成以及晶区和非晶区可以独立存在的现象。

此外, 在聚合物形态学研究基础上又提出了折叠链模型、缺陷分布模型, 它们对晶体性质研究及结晶理论发展起到重要作用, 但是, 它们仍然不能解释全部实际晶体现象。

除了结晶聚合物外还存在大量的非晶态聚合物, 但是对非晶态结构的研究仍不够充分。无规线团模型认为非晶态聚合物中分子链的形态与在溶液中的相同, 是无规线团。折叠链缨状胶束粒子模型认为非晶态聚合物的部分分子链存在一定程度有序, 折叠成颗粒状, 而另一部分则完全无序。2 种模型至今尚未有定论。

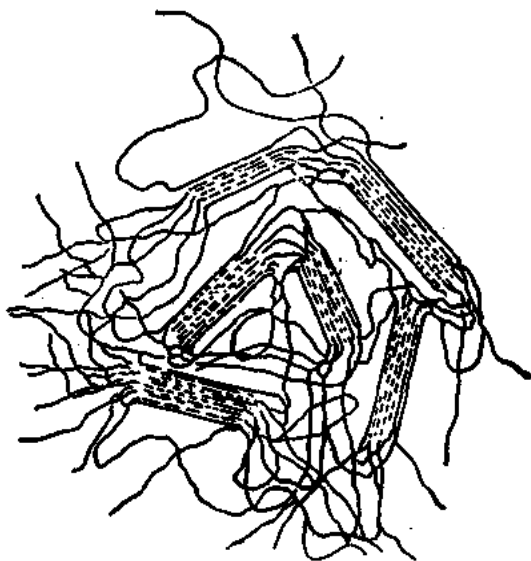


图 1-5 结晶高聚物的两相模型

三、聚合物的取向态

(一) 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。未取向的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。两种取向模型如图 1-6 所示。

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排列, 其局部链段不一定取向, 故又称大尺寸取向。后者则与之相反, 链段取向而大分子链排列处于无规状态, 故又称小尺寸取向。

晶态聚合物的取向是结晶形变的过程, 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。

取向后大分子链或链段的整齐排列与聚合物结晶后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来表示。因为材料在取向后会出现性质上的各向异性, 所以可以采用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。

(二) 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。聚氯乙烯纤维经过拉伸 550% 后, 其强度比未拉伸者提高 4 倍多。单轴取向只提高拉伸方向强度, 而垂直方向的强度不变或者下降。双轴取向对两个方向的强度均有改善。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了一定弹性; 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, 在贮存或使用材料可能发生收缩、翘曲或开裂。

四、高分子的织态结构

(一) 织态结构的形成

在聚合物内掺杂有添加剂或其它杂质, 或者将性质不同的 2 种聚合物混合起来成为多组分复合材料, 就存在不同聚合物之间或聚合物与其它成分之间如何堆砌排列的问题, 即所谓的织态结构。织态结构也属于高分子聚集态结构, 即三次结构的范畴。在另一方

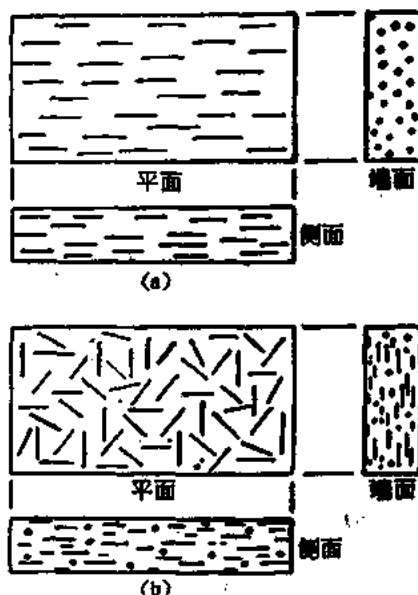


图 1-6 聚合物的分子取向模型

(a) —理想的单轴取向模型; (b) —理想的双轴取向模型

面,这种物理混合所产生的各种相互排列结构又大大地改变了复合材料性能,使三次结构的聚合物得到更高一级层次的聚集态结构,所以织态结构也属于高次结构(宏观聚集态结构)和高次混合物结构(宏观混合物聚集态结构)。这里我们着重介绍高分子混合物的聚集态结构。

将2种或2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。根据共混组分比例以及聚集态结构的不同,混合物的形态结构各不相同。例如无规共混物的结构如图1-7所示。实际共混物结构可能会出现图中结构间的过渡形态或几种结构形态共存。

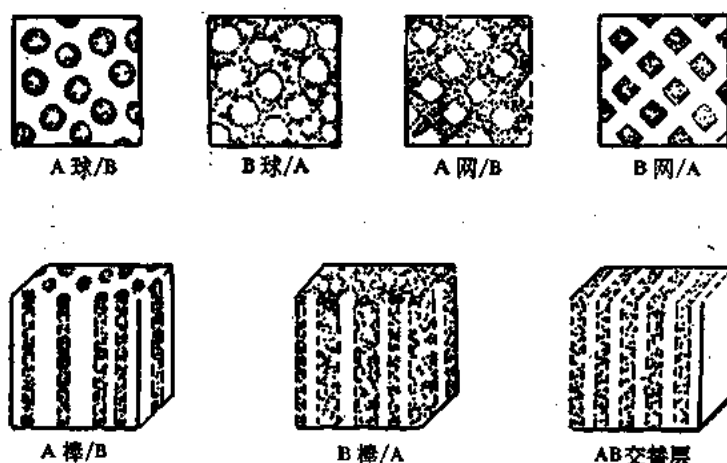


图 1-7 高分子-高分子非均相混合物的几种典型的分散体系模型

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。聚合物分子间内聚能越接近,完全混容的可能性越大;而聚合物的用量比越接近,则越不容易共混。结晶聚合物共混需要克服晶格能,更难形成单相共混物。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粘性、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。

(二) 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的改善。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。

有时加入对共混组分均有混容性的第三组分,可以改善共混效果。聚乙烯和聚丙烯的共混加入乙烯-醋酸乙烯酯共聚物,对克服共混材料的分相离层现象及提高抗冲击性有很大作用。

共混聚合物的比例与其性能有很大关系。一般地说,共混物中体积或含量超过 70% 的聚合物构成连续相。如果要求共混材料具有较大强度和一定韧性,应以塑料为连续相;而在要求以弹性为主的共混材料中应以橡胶为连续相。

共混聚合物中分散相聚合物的分散程度也影响性能的改善。分散相的大小一般在 $10^{-1} \sim 10^{-2} \mu\text{m}$, 但每一特定体系均有其最适宜的范围。例如,聚氯乙烯-(丙烯腈-丁二烯-苯乙烯)-丁苯共混聚合物中分散相以 $0.8 \sim 1.0 \mu\text{m}$ 时韧性最好。

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、乳液共混和熔融共混 4 种。

参 考 文 献

- 〔1〕夏炎主编,高分子科学简明教程,第 1 版,北京:科学出版社,1987;第一章、第八章
- 〔2〕中国科学技术大学高分子物理教研室编著,高聚物的结构与性能,第 1 版,北京:科学出版社,1983:62~162
- 〔3〕成都科学技术大学等,合编,高分子化学及物理学,第 1 版,北京:轻工业出版社,1981,第三章
- 〔4〕张开主编,高分子物理学,第 1 版,北京:化学工业出版社,1981;第一章、第二章、第四章
- 〔5〕李琼芬编著,高分子材料科学概论,第 1 版,北京:中国人民大学出版社,1986;第二章
- 〔6〕A. 鲁丁著,徐支祥译,聚合物科学与工程学基本原理,第 1 版,北京:科学出版社,1983

第二章 高分子化学

本章主要介绍几种基本的聚合反应；高聚物形成的机理；引发剂；单体及分子量的设计；高分子链上取代原子或基团同小分子化合物之间的化学转化反应；高聚物的改性；高分子链的破坏反应（聚合物老化过程及降解）和聚合反应的实施方法等内容。

聚合反应按元素组成和结构的变化关系可分为加成聚合和缩合聚合。由单体加成而聚合起来的反应称加成聚合（简称加聚），而由单体间缩合脱去小分子而形成聚合物的反应叫缩合聚合反应（简称缩聚）。

按反应机理可分为连锁聚合和逐步聚合。由引发、增长、终止等基元反应所构成的聚合反应称连锁聚合。烯类单体的加聚反应大部分属连锁聚合。逐步聚合是指大分子形成过程的逐步性。反应初期单体很快形成二聚体、三聚体、四聚体等低聚物，随后这些低聚物之间反应，分子量逐步增加。绝大多数的缩聚反应属逐步聚合机理。

含有羟基、羧基、胺基等官能团的饱和化合物只能进行逐步聚合，不需要引发剂，为了提高反应速率常加入少量催化剂。聚酯、聚酰胺、聚碳酸酯、酚醛树脂等都是经逐步聚合反应获得的。

在一定条件下能打开碳-碳双键，使链引发、增长、进行连锁聚合的化合物称引发剂。引发剂有2种：① 受热能分解成二个自由基；② 活泼的化合物能分解出阳离子或阴离子。通过自由基引发的聚合反应称自由基聚合；阳离子引发的聚合称阳离子聚合；阴离子引发的则称阴离子聚合。

除引发剂外，单体对聚合反应也有选择性。以连锁机理聚合的单体有乙烯类和共轭二烯类。如乙烯类单体的取代基具有较强的吸电子能力如硝基、腈基、羰基等使碳-碳双键上的电子云密度降低，有利于阴离子的亲核加成，进行阴离子聚合；若取代基是烷基、烷氧基等具有较强的供电性，使碳-碳双键上电子云密度升高，易与阳离子亲电加成而成为阳离子聚合；除了异丁烯（只能进行阳离子聚合）和硝基乙烯（只能进行阴离子聚合）等少数乙烯类单体外，大部分都能进行自由基聚合。共轭二烯类由于大 π 电子具有流动性，很容易发生诱导分解，可按以上3种机理进行聚合反应。

第一节 连锁聚合

一、自由基聚合

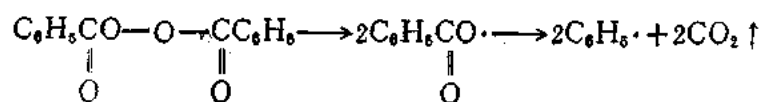
（一）自由基聚合的引发剂

引发单体成为单体自由基而进行链的增长反应有很多方法，如引发剂引发、热引发、光引发、高能辐射引发、等离子体引发等，其中引发剂引发最常用，它主要分2类——热解型引发剂和氧化还原体系。

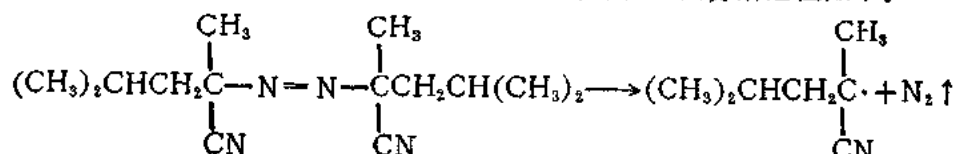
1、热解型引发剂

热解型引发剂在加热的情况下能分解、释放出自由基，其可分2类：

(1) 过氧化物类 分子结构中含有过氧键的一系列化合物，主要有过氧化苯甲酰(BPO)，过氧化十二酰(LPO)，过氧化二碳酸二异丙酯(IPP)。由于过氧化苯甲酰分解温度适中，引发效率高、贮藏安全、无毒，是工业上最常用的引发剂，它的分解方式如下：



(2) 偶氮类引发剂 最常用的是偶氮二异丁腈(ALBN)。其特点是分解均匀，只形成一种自由基，无其它副反应，稳定、安全，但略有毒性。其分解过程如下：

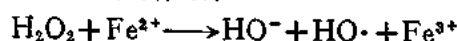


偶氮类和过氧类引发剂属于油溶性引发剂，用于本体聚合、悬浮聚合和溶液聚合*。

2. 氧化还原体系

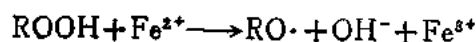
由过氧类引发剂和还原剂组成的体系称为氧化还原体系。还原剂的作用是降低氧化剂的分解活化能，提高聚合速率。

(1) 金属离子和过氧化物组成的体系：



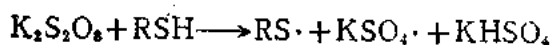
反应分解出的自由基能引发聚合反应，生成末端带有羟基的聚合物。

过氧化氢物、过硫酸盐同亚铁盐的作用也相似

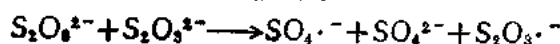


(2) 过硫酸盐和长链亚硫酸盐、硫醇及硫代硫酸盐等还原剂组成的氧化还原体系：

过硫酸钾和硫醇的氧化还原反应如下：



过硫酸盐和硫代硫酸盐的反应方程式如下：



水溶性的过氧类引发剂，常选用水溶性的还原剂，如亚铁盐、亚硫酸盐等，不溶于水的过氧类引发剂则选用难溶于水的还原剂如烷酸亚铁或二价钴盐等。如丙烯酸类的乳液聚合常采用过硫酸铵和亚硫酸钠为氧化还原引发体系。

3. 引发剂的活性和引发效率

引发剂的分解属一级反应。在一定温度下引发剂分解一半所需时间($t_{1/2}$)，称为半衰期。 $t_{1/2}$ 通常用来标志引发剂的活性大小。 $t_{1/2} < 1$ 小时表示该引发剂活性高，分解容易，引发速率大。1小时 $< t_{1/2} < 8$ 小时为中等活性的引发剂。 $t_{1/2} > 8$ 小时表示该引发剂活性较低，分解活化能高，分解温度高，引发速率较慢。

事实上不管引发剂活性大小，并不是每一个引发剂分解出的自由基都能引发单体进行聚合反应。我们用能引发单体的自由基数与分解的自由基数的比值来代表引发剂的引

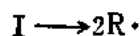
* 见本章第四节。

发效率。引发效率的高低与聚合体系和引发剂本身的结构有关。

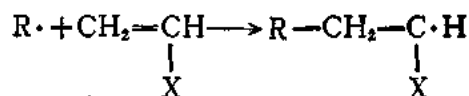
(二) 自由基聚合的反应机理

1. 链的引发

引发剂 (I) 分解成初级自由基 (R·)



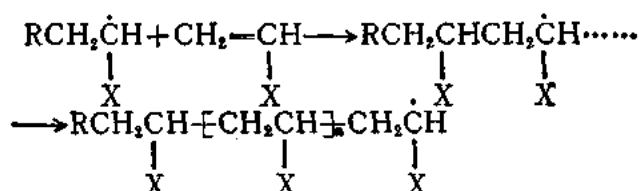
初级自由基与单体加成, 形成单体自由基



由此可以看出链引发反应包括 2 个基元反应。其中引发剂的分解反应活化能高 (约 $1.25 \times 10^3 \text{ kJ/mol}$), 而单体自由基的形成反应活化能低 ($2.1 \sim 3.35 \times 10 \text{ kJ/mol}$), 反应速率高。引发剂分解出有效自由基后就能很快地引发单体生成单体自由基。引发剂的分解反应是整个自由基聚合的控制步骤。

2. 链的增长

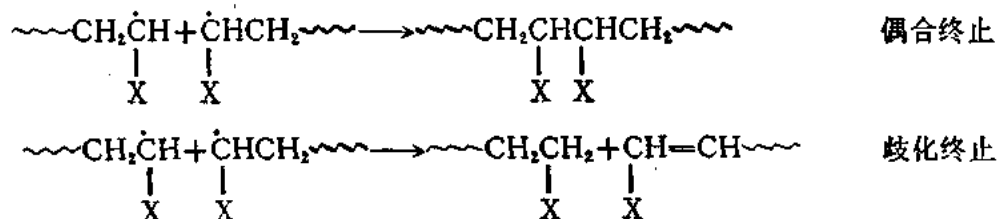
只要无阻聚剂存在, 单体自由基能立刻打开另一单体的 π 键形成新的活性不变的自由基, 该自由基可与其它单体继续作用, 形成大分子自由基, 这就是链的增长过程。



链增长反应活化能很低 ($2.1 \sim 3.35 \times 10 \text{ kJ/mol}$), 反应速率很大, 聚合度在几秒钟之内可达数千。因此在聚合体系内只有单体和聚合物 2 种物质, 不存在聚合度递增的一系列中间产物。

3. 链的终止

两个自由基一旦相遇, 则很容易结合, 形成稳定的分子, 称为链的终止。终止有偶合和歧化 2 种方式。两个自由基头部的独电子相互结合形成饱和的大分子, 称偶合终止, 偶合终止使聚合度增加 1 倍。一个自由基从另一自由基上夺取氢原子, 发生歧化终止。终止方式与单体的结构和聚合条件有关。歧化终止聚合度不变。下面是偶合终止和歧化终止的反应式。



终止反应的活化能比增长反应的活化能还低 ($0.84 \sim 2.1 \times 10 \text{ kJ/mol}$)。因而在聚合过程中始终存在着增长反应与终止反应之间的竞争。聚合初期, 单体的浓度远大于自由基的浓度, 单体与自由基反应的速率远大于自由基间的终止速率, 到反应末期, 单体浓度很低, 自由基碰撞机率增加, 聚合趋于完成, 以终止反应为主。

4. 链转移

链转移反应是自由基聚合中最常见的副反应,是指自由基从单体、引发剂、大分子等其它分子上夺取一个氢原子,自身失去独电子形成稳定分子,而使其它分子成为自由基进行链增长反应。

链转移反应通常不改变聚合速率,但往往降低聚合度。

分子上含有活泼氢原子的单体,聚合时容易发生向单体的链转移反应。如氯乙烯单体,由于分子间 C-Cl 键能较弱,氯原子易被夺取,向单体的转移反应非常激烈,用常规方法只能得到分子量很低的聚合物。若在溶剂中进行聚合,而溶剂又带有活泼氢原子,也容易发生向溶剂的链转移反应。另外,能否发生向引发剂的链转移反应,与引发剂结构有关。向引发剂的链转移反应不但降低聚合度,而且影响引发剂的利用率。

有时也利用链转移反应来调节聚合物的分子量。

5. 阻聚反应

某些物质加到反应体系中,很容易与链自由基反应,形成稳定的分子或没有再引发能力的自由基,使聚合速率很快下降为零,这些物质称为阻聚剂,这种反应称阻聚反应。

自由基聚合的阻聚剂有 3 种类型① 稳定的自由基,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-1-三硝基苯胍基 (DPPH) 是一种很有效的自由基型阻聚剂;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,如空气中的氧能与自由基结合形成过氧化自由基,后者可偶合终止,也可能与单体形成自由基进行聚合。因而自由基聚合反应要在惰性气体中进行。三价铁离子也能氧化自由基,使其失去引发能力,因而自由基聚合不能在含铁容器内进行。

6. 自由基聚合产物的分子量

分子量是鉴定聚合物的重要指标。聚合过程中影响分子量的重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,自由基聚合产物的分子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,分子量下降,因此在较低温度下,同样条件可获得较高分子量的聚合物。

二、自由基共聚合

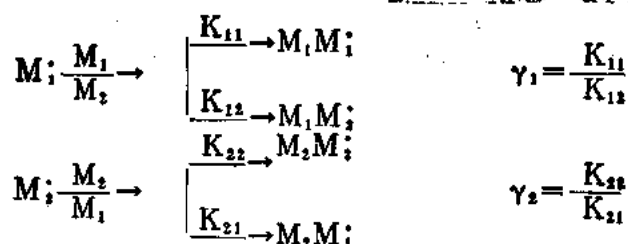
如果混合 2 种或 2 种以上的单体并使之聚合,就得到含有 2 种或多种单体单元的共聚物,我们称这种聚合反应为共聚合。若使用自由基聚合的引发剂时,称自由基共聚合。

两种单体能否共聚以及在产物中的比例如何,取决于两种单体的相对活性及浓度。活性大的单体先聚合,因而聚合初期形成的产物中含量较多。随着反应的进行,活性大的单体逐渐消耗,在未反应的单体原料中的浓度下降,聚合后期形成的聚合物中所占的比例相应减少。可见共聚合时,聚合先后生成的产物组成不相同,这是共聚合的一个特征。

(一) 竞聚率

我们用竞聚率来代表两种单体的相对活性,即两种单体对同一种活性中心链增长速率常数之比,用 r 表示。

以 2 种单体 M_1 和 M_2 共聚为例, 体系中存在 2 种单体自由基 $M_1\cdot$ 和 $M_2\cdot$, 有如下 4 种链增长反应:



K_{11} 、 K_{12} 、 K_{21} 、 K_{22} 分别为相应各链增长反应的速率常数, 下标两数字中左面的数字表示自由基 1 或 2, 右面的数字表示单体 1 或 2, 右面的数字表示单体 1 或 2。

γ_1 、 γ_2 各为链增长速率常数之比, 代表两种单体的相对活性。

若 $\gamma_1 > 1$ 表明 M_1 单体自聚能力大于与 M_2 单体共聚能力。反之, $\gamma_1 < 1$ 表明 M_1 单体容易与 M_2 单体共聚而难以自聚。 $\gamma_1 = 1$ 表明单体 M_1 自聚和与 M_2 共聚能力相同, 而 $\gamma_1 = 0$ 则这种单体不能自聚只能与 M_2 共聚。

(二) 竞聚率与共聚物的组成

随着两种单体竞聚率的变化, 所得聚合物的组成也相应变化, 有下列几种情况:

(1) $\gamma_1 = \gamma_2 = 1$: 表明两种单体自聚和共聚的能力相同, 因而共聚物的组成与单体原料的组成相同, 在共聚物组成图上是斜率等于 1 的直线, 称恒比共聚, 如图 2-1 中的曲线 1 所示。

(2) $\gamma_1 < 1$, $\gamma_2 < 1$: 表明两种单体相互共聚的能力比各自均聚的能力强。若 γ_1 和 γ_2 接近于 0, 则共聚物的组成几乎与单体的组成无关, M_1 和 M_2 交替地排列在共聚物中, 即两种单体各占一半, 称交替共聚, 如图 2-1 中的曲线 2。

(3) $\gamma_1 > 1$, $\gamma_2 \leq 1$ 时单体 M_1 容易自聚, 不易与 M_2 共聚, 而单体 M_2 不易自聚却容易与单体 M_1 共聚, 即在聚合时, 不论生成哪一种自由基, 优先与 M_1 单体反应, 共聚物中单体 M_1 的比例总是高于原料中 M_1 的比例, 即共聚物组成曲线总在恒比共聚曲线 1 上方。当 $\gamma_1 \leq 1$, $\gamma_2 > 1$ 时, 情况正与此相反。如曲线 3、4。

(4) $\gamma_1 > 1$, $\gamma_2 > 1$, 两种单体都易自聚而不易共聚, 生成各自的均聚物或嵌段共聚物, 如曲线 5。

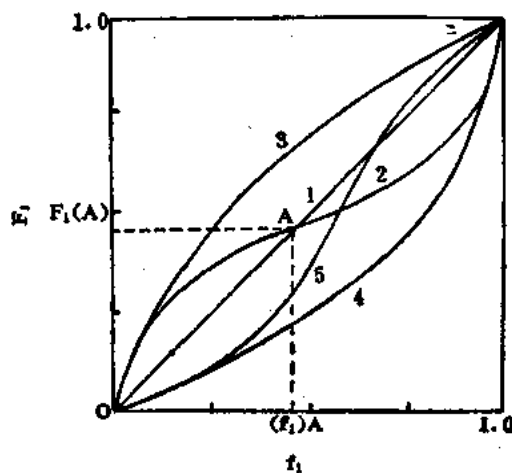


图 2-1 共聚物组成曲线

f_1 —原料中单体 M_1 的摩尔分率; F_1 —共聚物中单体 M_1 的摩尔分率; A—恒比共聚点

竞聚率是一个指标, 用以估算两种单体能否共聚及共聚组成的大致情况, 但竞聚率不是恒定值, 它与温度和压力有关。根据实验可以测定不同单体的竞聚率, 并根据该值计算共聚物的组成。

(三) 转化率与共聚物的组成

前面提到的共聚物的组成都是指在一定的单体组成条件下, 聚合初期聚合物的组成。

图 2-2 共聚物组成与转化率关系曲线

$$r_1 = 0.53, \quad r_2 = 0.56$$

M_0 、 M —为开始投料时两种单体的总摩尔数和转化率为 P 时未反应的单体总摩尔数； f_1 、 f_2 —某一瞬间原料单体中 M_1 和 M_2 所占的摩尔分数； F_1 、 F_2 —某一瞬间所形成的共聚物中 M_1 、 M_2 单体所占的摩尔分数； \bar{F}_1 、 \bar{F}_2 —为单体 M_1 和 M_2 在共聚物中的平均摩尔分数

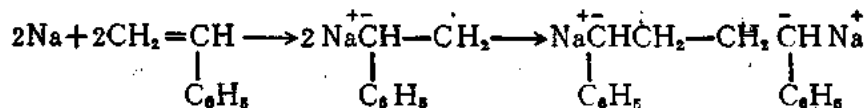
链增长活性中心为离子的聚合称离子型聚合，包括阴离子型聚合和阳离子型聚合。阳离子型聚合的某些机理不很清楚，比较复杂。工业上除聚异戊二烯和聚异丁烯外，很少应用阳离子聚合。这里只介绍具有代表性的阴离子型聚合反应。

阴离子聚合常用碱类作引发剂，碱提供阴离子去引发单体。碱性越强，引发能力越大。能作为阴离子聚合引发剂的碱有 3 种：

(2) 碱金属的烷基氧化物及强碱。如表 2-1 中 b、c 组。它能引发活性较强的一类单体。

(二) 阴离子聚合的反应机理

(1) 碱金属引发反应 碱金属引发单体的结果通常可生成 2 个活性中心。

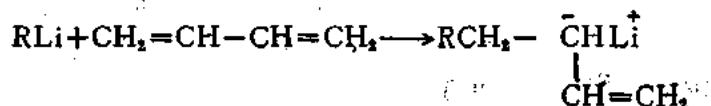


- 32 -

表 2-1 阴离子聚合的引发剂与单体

催化剂	单	体
$\text{SrF}_2, \text{CaR}_2$	α -甲基苯乙烯	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$
Na, NaR	苯乙烯	$\text{CH}_2=\text{CHC}_6\text{H}_5$
Li, LiR	丁二烯	$\text{CH}_2=\text{CHCH}=\text{CH}_2$
RMgX	丙烯酸甲酯	$\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$
$t\text{-ROLi}$	甲基丙烯酸甲酯	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_3$
ROK	丙烯腈	$\text{CH}_2=\text{CHCN}$
ROLi	甲基丙烯腈	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CN}$
强碱	甲基乙烯酮	$\text{CH}_2=\text{CHCOCH}_3$
吡啶	硝基乙烯	$\text{CH}_2=\text{CHNO}_2$
NR_3	亚甲基丙二酸二乙酯	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$
弱碱	α -氰基丙烯酸乙酯	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CN})\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
ROR	α -氰基-2,4-己二烯酸乙酯	$\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}\text{C}(\text{CN})\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
H_2O	1,1-二氰基乙烯	$\text{CH}_2=\text{C}(\text{CN})_2$

(2) 金属烷基化合物引发反应

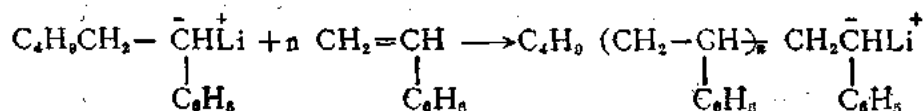


(3) 活性高分子链引发 高分子阴离子有强的解离和亲核能力也能引发单体。

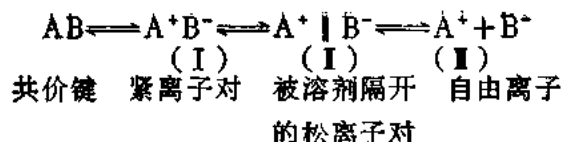


阴离子聚合的引发反应不需要加热。引发剂都是活泼的物质，在常温甚至低温下即能分解而引发单体，并且引发速率很高，在极短的时间内引发剂几乎全部与单体结合，生成单体活性链，开始链的增长。因而阴离子聚合不存在反应的控制步骤，聚合速率比自由基聚合速率高，反应温度也很低，如聚苯乙烯在 -70°C 下可迅速聚合。

2. 链增长反应



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，它的活性链端是一对反离子。反离子对在适当的溶剂中以不同的状态存在。用 AB 代表以共价键形式存在的反离子对

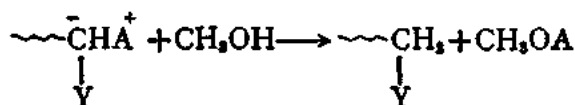


离子对以不同状态存在时，增长反应的速率不同，所得聚合物的结构也有差异。实验证明离子对以共价键存在时没有反应能力，(I)、(II)反应能力较强，而(III)反应能力最强，聚合速率最大。同时随着离子对结合得越来越松，单体进攻离子对的方向性越来越差，产物的结构规整度越低。

3. 链终止反应

阴离子聚合最重要的特征是只要体系中没有杂质存在就不发生链转移或终止反应。因为活性链带有相同的负电荷，相互间不能偶合终止或歧化终止。若向单体转移则要脱去 H^- 离子需要很高能量，也是不可能的。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”。当再加入单体时，增长反应可继续进行，分子量也同时增加。利用这一特点常常在阴离子聚合结束时加入小分子添加剂如环氧化物、异腈酸酯等与活性链反应后，再终止聚合反应，使聚合物分子链末端带上特殊的官能团，这些官能团可以进行化学转化反应或者赋予聚合物特殊的功能。

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、醇等可立即终止聚合反应，如



4. 阴离子聚合反应的分子量及分布

在只有一种活性中心且引发速率很高的阴离子聚合反应中产物的分子量与单体浓度成正比，与引发剂浓度成反比。阴离子聚合反应产物的分子量分布较窄，适当控制反应条件，多分散指数* (heterodispersity index, HI) 可达 1.1 左右。

(三) 影响阴离子聚合反应的因素

溶剂和温度对阴离子聚合反应影响较大。溶剂的影响表现在它影响链增长活性中心离子对的解离状态。溶剂极性较大时，离子对以自由离子或松离子对存在，当溶剂极性较小时则以松离子对或紧离子对存在。温度的影响比较复杂。通常升高温度使聚合速率降低，聚合度下降。

第二节 逐步缩合聚合

逐步聚合是指大分子形成过程的逐步性，包括逐步缩合聚合（简称缩聚）和逐步加成聚合。本节只介绍缩聚。

缩聚反应按生成聚合物的结构不同而分成体型缩聚和线型缩聚。线型缩聚是指参加反应的单体都含有 2 个官能团，这两个官能团间相互反应脱去小分子，沿着 2 个方向增长成大分子链，得线型的聚合物。如二元醇和二元酸生成聚酯的缩聚反应。若参加反应

* 参阅第三章第二节。

的单体中至少有一种带有 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交联成网状结构, 这种聚合称体型缩聚。体型聚合物不溶、不熔, 尺寸稳定, 不能再模塑成型。下面主要介绍线型缩聚反应。

一、线型缩聚反应的特征

(一) 形成大分子过程的逐步性

逐步聚合反应过程如图 2-3 所示, 图中 \bigcirc 、 \times 表示可相互作用的官能团(如 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 等), \otimes 表示反应后形成的新基团(如缩合后的 $-\text{OCO}-$, $\text{NHCO}-$ 等), 而用 $\times-\times$, $\bigcirc-\times$, $\bigcirc-\bigcirc$ 分别表示不同类型的双官能团单体。

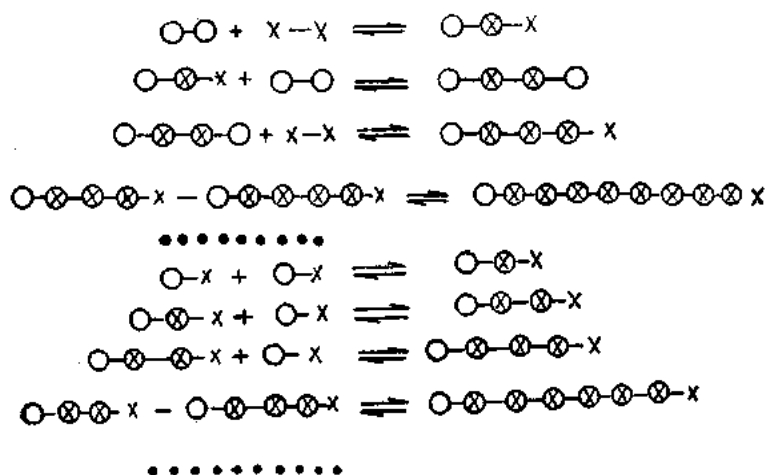
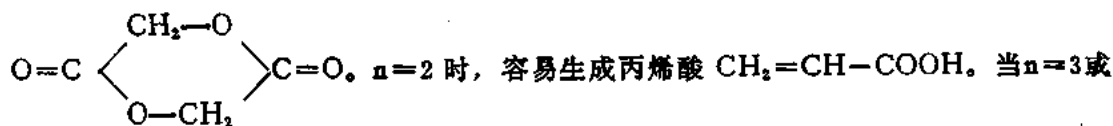


图 2-3 逐步聚合反应图

从图 2-3 中可以看出: ① 缩聚反应没有特定的活性中心。单体的官能团之间相互缩合, 先生成分子量低的聚合物, 然后这些低聚物之间再反应生成分子量较高的聚合物。随着时间的延长分子量逐步增大; ② 官能团的反应能力几乎与链的长短无关, 即单体分子间及单体与低聚物、低聚物与分子量较高的大分子之间缩合反应没有程度上的不同; ③ 单体迅速消失, 体系中存在着分子量递增的一系列中间产物。

(二) 缩聚反应的成环性

双官能团单体缩聚时, 除生成线型聚合物外, 常常有成环的可能性。如用 ω -羟基酸 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ 合成聚酯时, 当 $n=1$ 时容易发生双分子缩合生成乙交酯



4 时, 则易生成五元或六元环的内酯。当 $n \geq 5$ 时则生成线型缩聚物。缩聚中的成环反应与成线反应是一对竞争反应, 它与环的大小、分子链柔性、温度及反应物的浓度有关。聚合时应控制反应条件以避免成环反应。

(三) 缩聚反应的可逆性

大多数缩合反应都是可逆的, 因而由一系列相继的缩合反应构成的缩聚反应也存在平衡问题。从形式上看两者参加反应的分子链长短不同, 但实验证明, 官能团的反应能力与分子链的长短没有关系, 因而缩聚反应的平衡常数可用相应缩合反应的平衡常数来

代替。

二、聚合度与反应程度和平衡常数的关系

(一) 聚合度与反应程度

参加反应的官能团数目与初始官能团数目 (N_0) 的比值, 称为反应程度, 用 P 表示 (N 为由实验测定残余的官能团数)

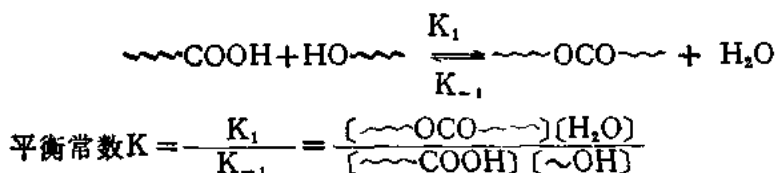
$$P = \frac{\text{参加反应的官能团数}}{\text{初始官能团数}} = \frac{N_0 - N}{N_0} = 1 - \frac{N}{N_0}$$

根据平均聚合度 (平均进入大分子链单体的数目) 定义: $\bar{X}_n = \frac{N_0}{N}$

$$\text{则: } P = \frac{\frac{N_0}{N} - 1}{\frac{N_0}{N}} = \frac{\bar{X}_n - 1}{\bar{X}_n} \quad \bar{X}_n = \frac{1}{1 - P} \quad (2-1)$$

(二) 聚合度与平衡常数

以聚酯反应为例:



当反应程度为 P 时, 其平衡方程可写成

$$K = \frac{[-\text{OCO}-][\text{H}_2\text{O}]}{[-\text{COOH}][-\text{OH}]} = \frac{P n_w}{(1-P)^2} \quad \text{或} \quad \frac{1}{1-P} = \sqrt{\frac{K}{P n_w}} \quad (2-2)$$

式 (2-2) 中 n_w 为反应体系中存在的水分子浓度。将式 2-1 代入式 2-2, 则:

$$\bar{X}_n = \frac{1}{1-P} = \sqrt{\frac{K}{P n_w}} \quad \text{若反应在封闭体系中进行则 } n_w = P,$$

$$\bar{X}_n = \frac{1}{n_w} \sqrt{K} = \frac{1}{P} \sqrt{K}$$

即在平衡常数一定时, 聚合度与小分子副产物的浓度成反比。除了平衡常数很大的反应, 只有不断地除去生成的小分子, 使其浓度保持极低, 否则不能得到高聚物。

三、线型缩聚反应分子量的控制

缩聚反应是依赖官能团之间的缩合而连成大分子的, 如果反应体系中某一种官能团过量, 就会使聚合达到一定程度后, 所有的聚合产物都带有这同一种官能团, 失去继续反应的能力, 也就不能得到高聚物。因而为提高聚合产物的分子量, 首先要控制相互反应的基团等摩尔比。在这一前提下, 可以不断移去生成的小分子, 以提高聚合度。

温度和压力对缩聚反应有一定的影响, 提高反应温度可加快到达平衡的速度, 并使小分子易于除去, 有利于高聚物的形成。压力对平衡常数影响不大, 但减小体系的压力,

也有利于除去小分子,从而提高反应程度,得到高分子量的聚合物。

第三节 聚合物的化学反应

与小分子一样,聚合物也能发生一系列化学反应。聚合物分子链上的原子或基团(包括不饱和键)在本质上与小分子的没有区别,具有相同的反应能力,可进行一系列化学反应如取代、消除、加成、环化等,我们把这些反应称作聚合物的化学转化反应。利用聚合物的化学转化反应可使聚合物改性或合成功能高分子。

聚合物化学反应还包括聚合物结构的破坏反应即降解与老化。

一、聚合物的化学转化反应

(一) 聚合物化学转化反应的特征

虽然聚合物的化学反应与小分子的化学反应没有本质的区别,但由于分子链很长,相互缠绕,两者在反应程度上有很大不同。首先,聚合物作为反应原料给工艺带来不便。它不易传热,传送和精制。其二,副反应多,产物不纯。如聚丙烯腈水解生成聚丙烯酸,同一分子链上的腈基可水解生成羧基、酰胺基和环状亚胺基,因而不存在纯的聚丙烯酸。

(二) 影响官能团反应能力的因素

1. 扩散因素对反应能力的影响

进行化学反应的必要条件是相互作用的基团间的充分接触。聚合物的分子量高、构象多变、聚集态结构复杂使扩散因素对其反应的影响更突出。

部分结晶的聚合物进行非均相化学反应时,只能在非结晶(无定形)区内进行,因为小分子试剂很难扩散到晶区。既使在非晶区,处于玻璃态时,反应也很困难。

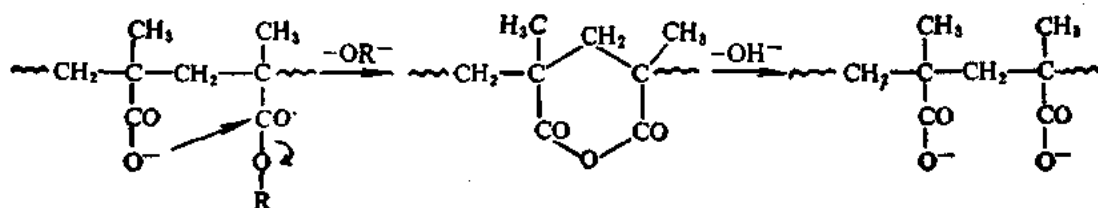
非晶聚合物进行均相的化学反应时,体系的状态会随着反应程度的加深而改变,如粘度增加,出现凝胶和沉淀等都将使扩散变得困难。

官能团的反应能力还与聚合物的结构有关。如同样条件下,分子量大的聚合物的化学反应较分子量小的困难,因为前者体系的粘度较大。

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2个方面。其一是抑制作用。例如聚甲基丙烯酰胺在碱性介质中酰胺基水解成羧基,反应初期活性与三甲基乙酰胺差不多,随着官能团的水解,在分子链上阴离子的浓度逐步增大,由于相同电荷的排斥作用,限制了羟基阴离子的进攻能力,使其余酰胺基团进一步水解困难。这种带电离子的屏蔽作用使水解反应只能完成百分之七十多。其二是促进作用。当邻近基团本身能作试剂时,它可以促进反应。如甲基丙烯酸酯电化时,反应后不久,随着阴离子的形成,酯的水解不再受羟基阴离子的进攻,而是在相邻羧基阴离子的影响下,经过环酐迅速水解。这是由于羧基阴离子的亲核性,使酯基活化,从而加速反应。



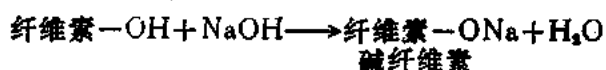
空间位阻对反应能力的影响首先表现在邻近基团的大小对反应的影响。通常邻近基团越大,对反应基团屏蔽越大,使化学试剂难以与反应基团接触。另外邻近基团的立体化学对反应能力也有影响。如全同立构的聚甲基丙烯酸酯的水解比间同立构或无规立构要快。因为全同立构中,相邻基团分布得比较有利于环酐的形成。

(三) 聚合物化学转化反应的应用

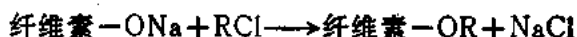
1. 纤维素的取代反应

纤维素是脂肪族多元醇,能与烷基、羧基、酰基等反应生成一系列衍生物,后者是目前最广泛应用的药用辅料,可做为粘合剂、增稠剂、骨架材料和薄膜包衣材料。

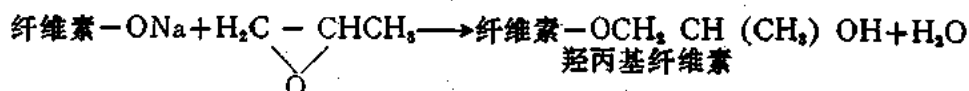
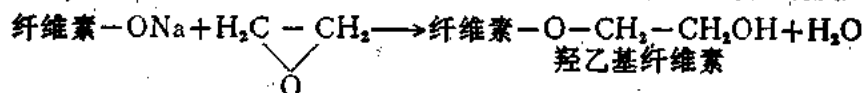
纤维素中的羟甲基与氢氧化钠反应生成醇盐,俗称碱纤维,碱纤维可作为纤维素醚的反应原料。这一反应有时也称作“纤溶”。



(1) 纤维素醚的生成 碱纤维素与烷基氯反应可得一系列纤维素醚,该反应的通式如下:



甲基纤维素和乙基纤维素就由该反应制得。当 $\text{R} = -\text{CH}_2\text{COONa}$ 时,生成羧甲基纤维素钠。羟乙基和羟丙基纤维素是由碱纤维素分别同环氧乙烷和环氧丙烷反应制得。

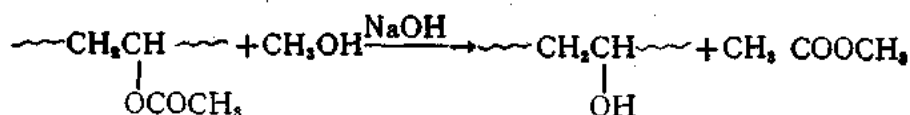


(2) 纤维素酯的生成 纤维素在适当的条件下可同酸或酸酐类反应生成纤维素酯。如纤维素的乙、丙酸酯及其混合物硝酸酯、黄原酸酯等。其中乙酸酯在药物制备中应用广泛,常称之为醋酸纤维素。醋酸纤维素加入部分增塑剂后可作为薄膜材料。

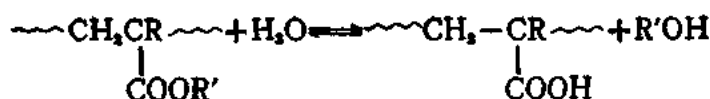
2. 聚合物的取代反应

通过化学反应可以改善聚合物的溶解性、耐热性和耐燃性等,也可以获得新的聚合物。

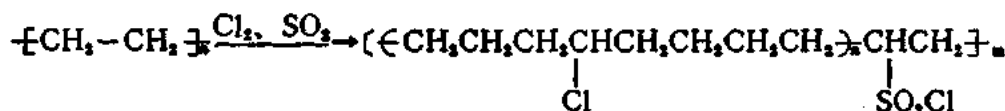
(1) 聚醋酸乙烯水解制取聚乙烯醇,是在氢氧化钠催化下,甲醇中进行的。



(2) 聚甲基丙烯酸酯和聚丙烯酸酯水解成相应的酸。



(3) 改性反应 聚乙烯被氯原子或氯磺酸基团取代, 使聚乙烯由塑料变成弹性体而且具有耐气温变化和难燃性。



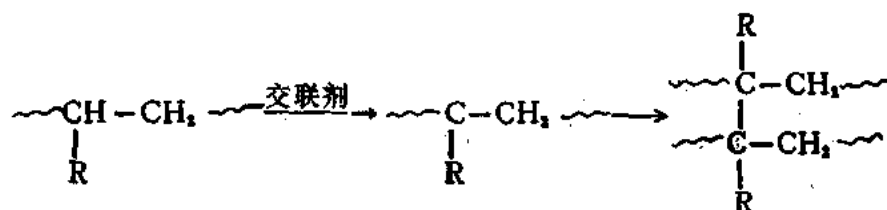
3. 聚合物的加成与环化

二烯类聚合物主链上带有双键, 可同小分子一样进行加成反应。如天然橡胶主链含有双键, 可同氢、氯、氯化氢等进行加成反应, 其产物分别称为加氢胶、氯化胶和盐酸胶, 后者可作为食品包装膜。

将聚丙烯腈在 250℃ 左右加热, 能发生环化反应, 经氧气氧化后就可得到主链是六元环构成的梯形聚合物, 它是重要的半导体和耐热高分子。

4. 交联反应

高分子与交联剂共同存在时, 在光、热或催化剂存在下能进行分子间反应称交联反应。交联反应的产物不溶于任何溶剂, 也不能熔融。



5. 合成功能高分子

具有某种功能作用的高分子称为功能高分子, 通常带有特殊的官能团。功能高分子的合成有 2 种方法, 其一是将功能基团引入聚合物分子链。如在聚合物母体上引入小分子的药物, 可使这种药物在体内作用时间延长。据报道青霉素引到聚乙烯胺分子上, 药效提高 40 倍。另一种方法是将功能基团引到单体上, 聚合之后直接成为功能高分子。

二、聚合物的降解与老化

聚合物降解是指在热、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等反应, 致使聚合度和分子量下降的现象。

有些场合需要利用降解反应, 如废聚合物的回收; 纤维素降解成聚合度不同的产物; 废塑料菌解进行三废处理等。

聚合物在存放和使用过程中性能变坏的现象称老化, 降解是老化过程中发生的主要反应。

(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 3 种主要类型

1. 解聚

在高温条件下，大分子链末端生成一个活性较低的自由基，然后按连锁机理逐一脱去单体，可将该反应看成是链增长反应的逆反应，因而解聚反应既可发生在聚合过程中，又能在高分子材料内部进行。这种反应发生时，聚合物迅速失重，其热失重曲线很陡，如图 2-4 中的 1~7 曲线。通常主链上含有季碳原子的聚合物易发生解聚。

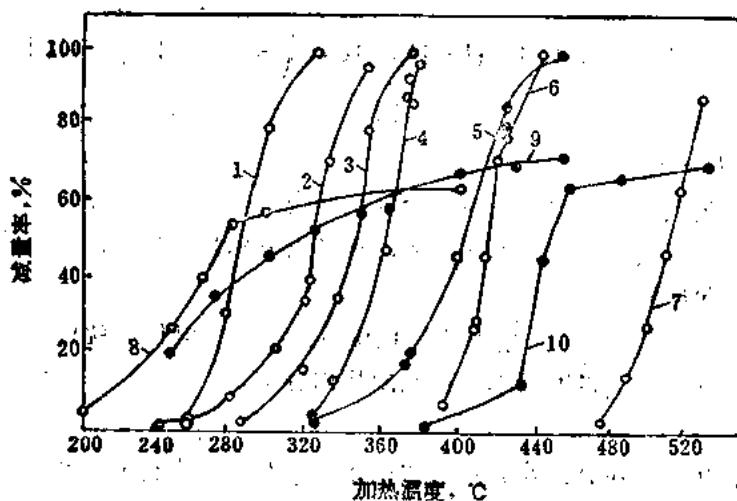


图 2-4 聚合物恒温加热曲线

2. 无规断链

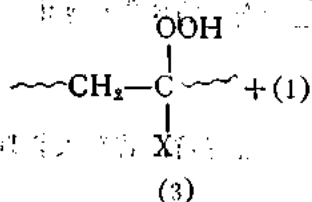
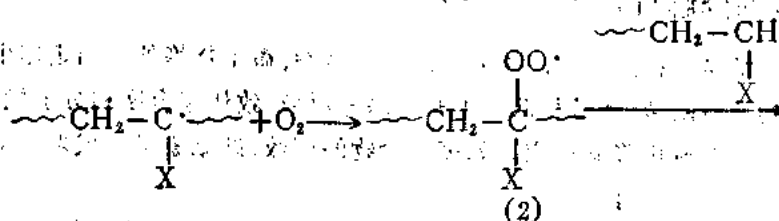
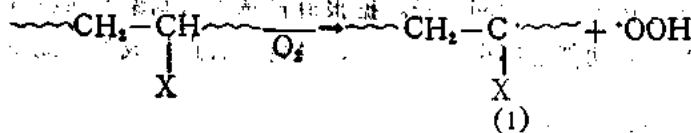
象聚乙烯这样的聚合物，受热时在主链的任何一处都能发生断裂，分子量迅速下降，但裂解产物中单体含量很低，主要是聚合物碎片。其热失重过程如图 2-4 中 8~10 曲线。

3. 取代基的消除

聚氧乙烯、聚酯酸乙烯酯，聚丙烯腈等，受热时首先发生取代基脱除，再升高温度热重曲线出现平台，没有小分子或聚合物碎片生成。

与热分解不同，热氧分解可在低温或常温下进行。这是由于氧的催化作用。

通常乙烯类聚合物在低温下的氧化分解是按连锁机理进行的。



(1)、(2)、(3)之间可相互偶合成聚合物。

(二) 其它降解

1. 光降解

光降解是指聚合物在紫外线作用下发生链的断裂、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，分子量降低。机械降解通常发生在橡胶塑炼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、酰胺键等的高聚物在酸和碱的作用下能够水解。纤维素在稀酸中80~100℃下可水解生成聚合度较低的产物。

(三) 老化及防止措施

老化是高分子材料所特有的问题，它限制了聚合物材料的使用范围和期限。老化的主要表现是聚合物在光和氧或化学试剂作用下的降解，发生降解有时也伴有交联反应，结果使材料达不到原来的机械性能而不能继续使用。

针对老化的起因，防止老化的措施主要是在聚合物合成或加工过程中加入一些小分子化合物——防老剂，主要有光屏蔽剂、光稳定剂和一些抗氧剂等。

光屏蔽剂的作用是提高聚合物的耐光性。光屏蔽剂主要有炭黑。

光稳定剂是一些可以吸收对聚合物有害的紫外线的物质。如邻羟基二苯甲酮衍生物，吸收紫外线后通过分子结构的改变而重新稳定，聚合物分子链受到保护。

抗氧剂的作用原理是它同聚合物中由于氧化等作用产生的活性自由基作用，使其失去继续反应的能力。这类物质主要是自由基聚合的阻聚剂。如仲芳胺和阻碍酚类抗氧剂，自由基捕捉剂和叔胺类等电子转移剂，使自由基终止，本身又形成稳定分子。

第四节 聚合反应的实施方法

一、本体聚合

本体聚合是指没有外加溶剂或分散介质，也不加分散剂或乳化剂，只用加热或加少量引发剂使单体自身进行聚合。

自由基聚合、离子聚合或缩聚等都可采用这种方法。

该法的优点是所得的聚合物纯度高，杂质少，透明度高，电性能好。但由于体系中没有分散介质和溶剂，粘度大，聚合热不易扩散，反应温度较难控制，易局部过热，反应不均匀，结果聚合物分子量不均匀，且易发生爆聚。

二、悬浮聚合

悬浮聚合的特点是以水为介质，另加分散剂，在强力搅拌下将单体分散成小液滴。悬浮聚合的单体都是非水溶性的，选用油溶性的引发剂，聚合是在单体液滴内进行，相当于小单位的本体聚合，因此产物是珠状的。这对于后处理十分有利。因为珠状物洗涤、干燥、分离、成型加工都很方便，它的另一优点是，体系粘度低，传热容易，温度好控

制，所得产物分子量分布均匀。它的缺点是分散剂不易除去，会影响产品的透明性和绝缘性。

三、溶液聚合

将单体溶解在溶剂中进行聚合的方法称为溶液聚合。根据所生成的聚合物对该溶剂的溶解与否又分为均相溶液聚合或异相溶液聚合（沉淀聚合）。

因为有溶剂作介质，聚合温度容易控制。体系中聚合物浓度低，不易发生向大分子的转移或生成支化或交联产物。反应后物料易输送处理。另外，由于溶剂存在，可使链自由基向溶剂转移，因此可借加入溶剂的种类和用量来控制产物的分子量。但也正因为溶剂的存在给后处理和溶剂回收带来麻烦，而且所得聚合物的量比其它方法少，分子量也低些。

四、乳液聚合

乳液聚合体系是由单体、分散介质（水），乳化剂及水溶性（少数应用油性）引发剂构成。

引发剂和少量的单体溶于水，构成水相，大部分乳化剂，由于浓度超过临界胶团浓度，以胶束形式存在，极大部分胶束内增溶单体；大量的单体以液滴的形式分散于水中，表面吸附引发剂分子，组成一个稳定的乳液体系。

乳液聚合分为增速期、恒速期和降速期 3 个阶段。

增速期：引发剂首先分解，引发水中的单体及部分增溶胶束内的单体，然后进行链的增长。因为水相中单体极少，很快消耗，水相中的链自由基进入增溶胶束内增长。进行增长反应的胶束称乳胶粒子。随着乳胶粒子的增多，聚合速率增大。另一方面，自由基聚合的终止反应只有 2 个自由基相遇才能完成，当乳胶粒增多时，同一乳胶粒内自由基数目相应减小，即终止速率下降，聚合度增大。

恒速期：当所有的增溶胶束都转变成乳胶粒子时，增长反应的场所不再增加，聚合速率不变。

降速期：乳胶粒内的单体有限，是靠单体液滴向其扩散来补充增长反应对单体的需要。当单体液滴消失后，聚合速率就会下降，聚合进入第 3 个阶段——降速期，直到乳胶粒内的单体全部消失，聚合终止。

乳液聚合的优点是，由于水的存在，温度易于维持恒定，若采用氧化还原体系，即使在比较低的温度下，聚合速率很快，同时产物聚合度也较高。如果产物作为粘合剂、油漆、涂料或皮革加工，可不作后处理而直接应用。其缺点是残留的乳化剂很难除去，影响产物的介电性。

五、界面缩聚

在互不相容的两相界面附近发生的聚合反应称界面聚合，通常是缩合聚合，因而也称作界面缩聚。其中一相是水。水相中一般含有路易氏碱——二元醇、二元胺等，同时加有碱或其它添加剂。另一相是氯仿、乙醚、辛烷或四氯化碳等有机溶剂，其中溶有路

易氏酸如酰氯。

界面缩聚的反应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吸收),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物的膜,该膜可被不断拉出。如果搅拌很激烈,则形成聚合物的微粒,粒径的大小与搅拌的速度有关,搅拌越快,粒径越小,粒度分布越窄。

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发生缩聚反应,不断搅拌,形成包有药物的微囊。

界面缩聚法的优点是反应条件温和,可在常压下进行,所需设备也简单。它的缺点是要求单体很活泼,因而价格很高;生产量过小;需要回收的溶剂量很大;而且反应过程中有酸放出易腐蚀设备,对操作人员也有一定的毒性,应用本法制备微囊时不能选用对酸敏感的药物。

六、辐射聚合

以电磁辐射引发和增长的聚合反应称为辐射聚合。所用的辐射有 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。

聚合物经高能辐射能产生聚合物自由基,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,以一定剂量的 γ 射线照射,可发生相互交联,形成微囊,再将微囊浸泡于药物的水溶液使其吸收,待水份蒸发后即得药物微囊。这种制微囊法的特点是工艺简单、易成型,不需粉碎就能得到外观粉末状的微囊。

参 考 文 献

- (1) [日]大津隆行,陈九颖译,高分子合成化学,第1版。
哈尔滨:黑龙江大学科技出版社,1982;第4、11、13、14章。
- (2) [日]鹤田祐二,习复译,高分子合成化学,第1版,北京:科学出版社,1983;第2、9章
- (3) [美]R. B西摩,宋家琪等译,聚合物化学导论,第1版,河北:新时代出版社,1988;第7、13、14章。
- (4) [德]汉斯·乔治·伊利亚斯,复旦大学材料科学研究所译,大分子(下),第1版,上海:上海科学技术出版社,1986;第16、19、21、22章。
- (5) 林尚安,高分子化学,第1版,北京:科学出版社,1982。
- (6) 潘祖仁,高分子化学,第1版,北京:化学工业出版社,1980。
- (7) [美]G·奥迪安,李弘等译,聚合反应原理,第1版,北京:科学出版社,1986;第4、9章。
- (8) [日]高分子学会编,习复译,高分子科学基础,第1版,北京:化学工业出版社,1983;第5、6章
- (9) [日]伊势典夫,余鼎声译,特种聚合物导论,第1版,北京:化学工业出版社,1989。
- (10) 刘仁庆,纤维素化学基础,第1版,北京:科学出版社,1985;第3章。
- (11) [瑞典]B. 朗比,崔孟元译,聚合物的光降解和光氧化和光稳定,第1版,北京:科学出版

社, 1986, 第3、4章

〔12〕〔日〕土田英俊, 徐伯璠译, 高分子科学, 第1版, 北京: 人民出版社, 1981, 第5章。

〔13〕〔西德〕O·布劳恩, 黄葆同译, 聚合物的合成和表征, 北京: 科学出版社, 1981, 第2章。

〔14〕〔美〕E. A. 柯林斯, 王盈康译, 聚合物科学实验, 第1版, 北京: 科学出版社, 1983, 第3章。

第三章 高分子材料的物理化学性质

第一节 高分子溶液的理化性质

一、溶胀与溶解

(一) 溶胀

所谓溶胀是溶剂分子扩散进入高分子，使其尺寸增大的现象。在溶胀的初始阶段，溶剂进入链段之间的空隙，其间距逐渐拉开，随着聚合物体积的胀大，链段之间的作用力减弱，链段的运动愈来愈自由，在良溶剂中，这种溶胀发展下去，高分子最后会完全溶解在溶剂中（图 3-1）。若溶剂是有限量的，则上述过程只停留在溶胀状态，或只得到粘

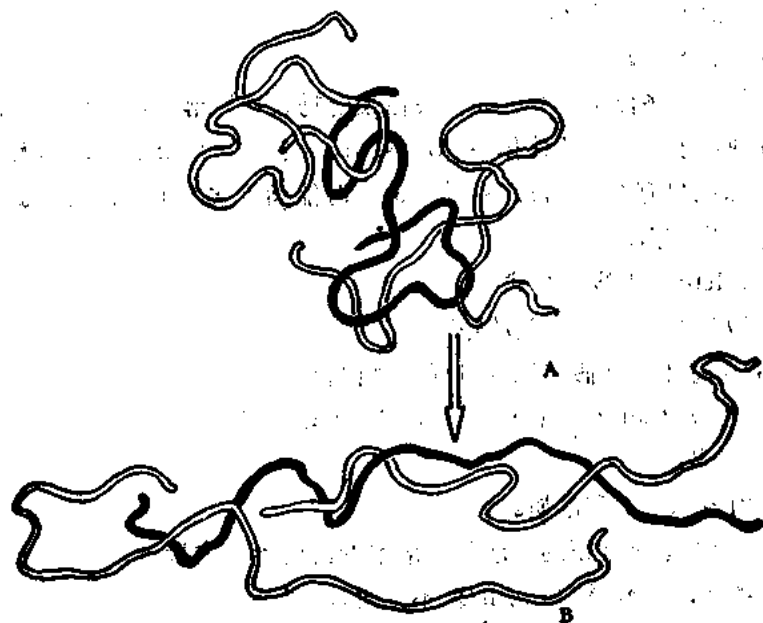


图 3-1 高分子在良溶剂中的溶解图象

A—溶胀，B—溶解

稠的浓溶液，高分子的柔顺性愈大，或聚合度愈小，愈容易溶胀。网状聚合物，由于链段间交联，溶剂分子渗透进入的空间较小，也不能任意撑开、扩大，即使在大量溶剂浸润下，也只能有限溶胀。

(二) 溶解

高分子的溶解与低分子化合物的溶解不同，其过程缓慢，一般存在 2 个阶段，第一阶段，可溶性高分子刚与溶剂相接触时，溶剂分子开始扩散进入高分子固体颗粒，颗粒的体积慢慢地膨胀；第二阶段，溶胀的颗粒表面的水化高分子先开始互相拆开，解脱分子间的缠绕，高分子分散在溶剂中，形成均匀的溶液。

市售的药用高分子材料大多呈粒状，刚与溶剂接触时，就必须通过适当办法使颗

粒分散、润湿及分离，否则易于聚结成团，不利于颗粒内部溶胀。因此，在溶解之初，应采用适宜的条件，使高分子的颗粒处于有限溶胀及溶解不良的情况。

大多数水溶性的药用高分子材料（如聚乙烯醇或羧甲基纤维素钠）更容易溶于热水，则应先用冷冰水润湿及分散，然后加热使溶解。水溶性聚合物的溶液，特别是纤维素衍生物，一般要在溶解后室温贮藏 48 小时，以便其充分水化，并具有最大的粘度和澄明度。羟丙基甲基纤维素这一类的聚合物，在冷水中比在热水中更易溶解，则应先用 80~90℃ 的热水急速搅拌，使其充分分散，然后用冷水（在 5℃ 左右）使其溶胀、分散及溶解。

二、溶解过程热力学

高分子在溶剂中的溶解，是溶质的分子和溶剂的分子互相混合的过程，其混合自由能 ΔF_m (kJ/mol)：

$$\Delta F_m = \Delta H_m - T\Delta S_m \quad (3-1)$$

式中 ΔS_m ——混合熵，J/K·mol；

ΔH_m ——混合热函，kJ/mol；

T ——绝对温度，K。

这种过程自发进行的条件是 $\Delta F_m < 0$ 。极性聚合物在极性溶剂中的溶解，由于放热及溶解时分子的排列趋于混乱，故使体系 $\Delta F_m < 0$ ；大多数药用高分子的溶解过程是吸热的 ($\Delta H_m > 0$)，因此只有在 $|\Delta H_m| < T|\Delta S_m|$ 时能满足式 3-1，即升高温度或减小 ΔH_m ，才能使体系自发溶解。

根据经典的 Hildebrand 溶度公式：

$$\Delta H_m \approx V_{12} (\delta_1 - \delta_2)^2 \phi_1 \phi_2 \quad (3-2)$$

式中 V_{12} ——溶液的总体积（假定混合过程没有体积变化），ml；

δ ——溶度参数 (solubility parameter)，cal/cm³；

ϕ ——体积分数；

下标 1 和 2 分别表示溶剂和溶质。

从式 3-2 可知， ΔH_m 总是正的，溶质和溶剂的溶度参数愈接近， ΔH_m 愈小，也愈能满足自发溶解的条件，一般 δ_1 与 δ_2 的差不宜超过 ± 1.5 。

溶度参数的数值等于内聚能密度的开方，内聚能密度就是单位体积的内聚能，即：

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

式中 ΔE ——内聚能密度，cal；

V ——体积，cm³；

下标 1 和 2 分别表示溶剂和溶质。

$$\text{体积分数: } \phi_1 = \frac{N_1 V_1}{N_1 V_1 + N_2 V_2}, \quad \phi_2 = \frac{N_2 V_2}{N_1 V_1 + N_2 V_2} \quad (3-4)$$

式中 N ——摩尔分数；

V ——摩尔体积，cm³。

表 3-1 和 3-2 是一些高分子和溶剂的溶度参数。

• 1cal = 4.1868J，下同。

表 3-1 一些高分子的溶度参数

高分子名称	溶度参数(J/cm ³) ^{1/2} 或(cal/cm ³) ^{1/2}
聚乙烯	33.8或7.9
聚丙烯	33.9或8.1
聚甲基丙烯酸甲酯	39.8或9.6
聚酰胺	39.8或9.5
聚氯乙烯	40.6或9.7
二醋酸纤维素	45.6或10.9
聚乙烯醇	52.7~59.4或12.6~14.2
聚酰胺乙炔	40.2或9.6
纤维素	65.7或15.7
红细胞膜	43.1±1.6或10.3±0.4
生物膜脂	36.4±4.3或8.7±1.03

表 3-2 一些溶剂的溶度参数

溶剂名称	溶度参数(J/cm ³) ^{1/2} 或(cal/cm ³) ^{1/2}
甲醇	60.7或14.50
乙醇	53.3或12.74
1-丙醇	50.0或11.94
2-丙醇	46.7或11.16
1-辛醇	47.7或11.40
醋酸乙酯	35.9或8.58
醋酸异戊酯	33.7或8.07
己烷	30.5或7.3
十六烷	33.4或8
二硫化碳	41.8或10
环己烷	34.3或8.2
苯	38.5或9.2
甘油	74.1或17.7
丙酮	41.8或10
二甲基亚砜	54.4或13
吡啶	45.6或10.9
水	98.0或23.4
乙醚	31.0或7.4
四氯化碳	36.0或8.6
三氯甲烷	38.9或9.3
二氯甲烷	40.6或9.7
甲苯	37.2或8.9
二氧六环	41.8或10
二甲基甲酰胺	50.2或12
甲酸	56.5或13.5

高分子的溶度参数通常用粘度法或溶胀度法测定。粘度法是：将高分子溶解在一系列溶剂中，由于高分子在溶剂中舒展得最好时特性粘度最大，因此把特性粘度最大时所

用的溶剂的 δ 值当作该聚合物的 δ 值。溶胀法是：在一定温度下，将交联度相同的高分子分别放在一系列的溶度参数不同的溶剂中进行溶胀，测得平衡溶胀度最大的溶剂的溶度参数，就作为该高分子的溶度参数。

三、判断溶解度及相容性的一般规律

在药剂学中经常要碰到这样的问题，如薄膜包衣或控释膜的制备，如何选择溶剂，应用何种不同性质的化合物来调节膜上孔隙的大小？药物、溶剂和高分子之间的相容能力如何？可以不可以预测？问题的回答是困难的，但也存在一些经验的规律：

1. 极性相似者相容

这一原则是人们长期研究小分子化合物的溶解性时总结出来的，一定程度上也适合于高分子，如聚乙烯醇是极性化合物，可溶于水和乙醇。

2. 溶度参数原则

高分子间内聚力与溶剂间作用力接近，有利于溶解，因为溶度参数与物质内聚能有关，也就是说，分子间作用力的大小和极性有关，两种物质溶度参数相近或相等，便可能互相混和，达到溶胀和溶解。

3. 溶剂化

有时，溶度参数接近的高分子-溶剂体系，不一定都能很好互溶，例如聚氯乙烯($\delta=40.6$)和二氯甲烷($\delta=40.6$)的溶度参数相差不多，但不能互溶，前者只能溶于环己酮($\delta=41.4$)中。按高分子的功能团来看，可以把高分子分成弱亲电子性高分子、给电子性高分子和强亲电子性及氢键高分子(表3-3)，同样也可把溶剂按其极性分为3类(表3-4)，在分子与溶剂的溶度参数相近时，凡属亲电子性溶剂，能和给电子性高分子进

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	强亲电子性及氢键高分子
聚氯乙烯	聚碳酸酯	聚丙烯酸
聚乙烯	聚酯	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	乙醇
甲苯	乙酯	乙醇
三氯甲烷	环己酮	乙酸
二氯甲烷	丙酮	甲酸
二氯乙烷	三氧天环	苯酚
二硫化碳	吡啶	硫酸
	二甲基甲酰胺	水

行“溶剂化”而有利于溶解；溶剂与高分子基团之间能生成氢键，也有利于溶解。同理，给电子性的溶剂，能和亲电子性高分子进行溶剂化而有利于溶解。同类极性的高分子和溶剂，不能进行溶剂化。

四、凝胶（胶冻）

溶胀的三维网状结构高分子称为凝胶，凝胶也可称为胶冻。按高分子交链网键合性质，凝胶可以分为2类：第一类网状结构是在聚合反应中或交链反应中形成的，这类化学交联的高分子即使在加热或更换溶剂时，也不能溶解，且不熔融，称为不可逆凝胶，例如，硫化橡胶溶胀在汽油或甲苯等溶剂中，又如吸水的交联聚丙烯酸钠等。另一种情况，有些线型或支链结构高分子在溶剂中分子间以范德华力（或氢键等）相聚集，形成胶体或胶粒，因为高分子链相当长，一个分子链上可以带很多基团，分子间范德华键也多，在一定条件下，这样的结合也可能很牢固，这时它们的物性与上述第一类凝胶很相似，也称为凝胶，有人把这种结合称为物理交联。但这类凝胶中分子间毕竟不是以共价键相联，只要温度等外界条件一改变，范德华力等就可消失，凝胶中的分子还可以分散，以单个分子溶解在溶剂中成为真溶液，这是第二类凝胶，例如聚乙烯醇水溶液冷却至一定温度形成凝胶等。

在传统胶体工艺中，凝胶定义为具有在胶凝点形成大分子网络的体系，在这种体系中，网眼中充满着溶剂不能自由流动，而成网络的高分子仍具有一定的柔顺性，所以表现出弹性半固体状态（图 3-2）。

高分子溶液转变为凝胶（胶冻）的过程称为胶凝作用，分子形状愈不对称，愈容易在低的浓度下胶凝，溶液温度低有利于胶凝，许多凝胶在加热时可以变成溶液，这是由于低温度下分子的热运动减小有利于结构的形成，但也有在加热后胶凝，低温度变为溶液的例子。

凝胶具有一定的致流值（yield value），具有弹性和粘性，对于某一具体的凝胶来说，致流值、弹性或粘性等性质往往不是同时都显著地表现出来，在实际应用中，下列物理性质很重要：

（1）溶胀性 凝胶置蒸气中或浸入液体中能吸收蒸气或液体，不仅重量增加而且体积增大。在一定温度下单位重量或体积的凝胶能吸收液体的极限重量称为溶胀度，溶胀度随所吸收的液体性质的不同而不同。温度升高，溶胀度也增大。溶胀速度一般按一级反应速度关系式进行。水溶液中电解质特别是阴离子的存在对溶胀度有较大的影响，有些离子能抑制溶胀。

（2）脱水收缩性 溶胀了的凝胶在低蒸气压下保存能脱水收缩，脱水收缩是凝胶内结构形成以后链段间的相互作用继续进行的结果，链段相互靠近使网状结构挤得更为紧凑。凝胶中溶剂丧失可能显著地改变凝胶的性质，它的表面将形成干燥、紧密的外膜，

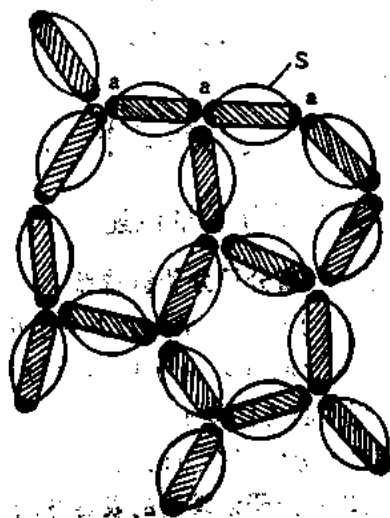


图 3-2 凝胶的超显微结构示意图

S—溶剂化点 a—凝胶结合点

再干燥，则形成干凝胶 (xerogel)，例如明胶片和阿拉伯胶粒等。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，脱水收缩，体积变小，但仍保持最初的几何形状 (图 3-3)；永久性多孔性凝胶，具有比较大的孔隙，无溶剂时，网状结构不塌陷，仍具有较大的孔隙。

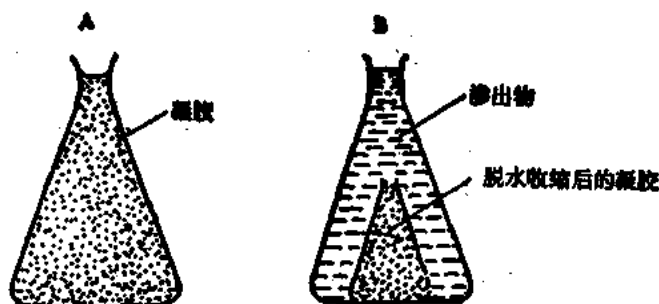


图 3-3 凝胶脱水收缩现象

A—脱水收缩前的凝胶；B—由于脱水收缩的结果，凝胶分成两相

(3) 透过性 凝胶结构可以让一些小分子、离子透过它，而一定条件下分子量在 5 000 左右的大分子也能透过，这种作用的机理比较复杂，实际上能透过凝胶骨架的分子要通过迂回曲折的孔道，有些地方很窄。在透过性上，凝胶中所含的溶剂性质和含量是很重要的，处于高溶胀状态的凝胶有较大的平均孔径，含水的孔道有利于可溶于水的物质透过，这是溶剂的选择性作用，此外凝胶网络上的大分子带电的性质具有离子选择透过性。目前，在控释制剂中利用水凝胶的透过屏障性，粘附性或溶蚀性来控制药物的释放已取得很大的成果。

第二节 高分子的分子量和分子量分布

一、高分子分子量概述

(一) 高分子分子量特点

高分子的分子量比之小分子化合物来说，具有 2 个特点，其一是分子量大，一般在 $10^5 \sim 10^6$ 之间 (多数为 $10^4 \sim 10^5$)；其二是，无论是天然的或合成的，分子量具有多分散性。用实验方法测定分子量只是某种统计的平均值，所以，一般除给出平均分子量外，还要给出分子量分布的数值。

(二) 分子量常用的表达方法

1. 数均分子量

一个聚合物试样，如果其中分子量为 $M_1, M_2, M_3, \dots, M_i$ 的分子数分别为 $n_1, n_2, n_3, \dots, n_i$ 个，则数均分子量 M_n 定义为：

$$M_n = \frac{\sum n_i M_i}{\sum n_i} = \sum \frac{n_i}{\sum n_i} M_i = \sum N_i M_i \quad (3-5)$$

式中 N_i —— i 聚合物的数量分数或分子分数。

凡是依数性为根据的实验方法，如渗透压法和端基法所测得的平均分子量均为数均分子量。

2. 重均分子量

重均分子量是以每个不同分子量级分的重量在全样重量中的分数作统计单位所求出的平均分子量。重量分数 $W_i/\sum W_i$ 与分子量 M_i 的乘积的总和,即为重均分子量(M_w):

$$M_w = \sum \frac{W_i}{\sum W_i} M_i = \frac{\sum n_i M_i^2}{\sum n_i M_i} \quad (3-6)$$

重均分子量大于数均分子量, 因为一个分子量较高的分子, 其重量分数大于分子量较低者。用光散射法及超离心法(沉降平衡法)等方法测出的分子量都是重均分子量。

3. 粘均分子量

用溶液粘度法测得的平均分子量, 定义为:

$$M_\eta = \left[\sum \frac{W_i}{\sum W_i} M_i^\alpha \right]^{1/\alpha} \quad (3-7)$$

式 3-7 中 α 是 Mark-Houwink 方程 ($[\eta] = kM^\alpha$) 中的参数, 与高分子和溶剂性质有关, 柔性链高分子一般为 0.5~1, 在一定的分子量范围内, α 为常值, 线型高分子在良溶剂中, 由于线团扩张, α 接近 0.8, 支化高分子在溶液中的尺寸要小些, 所以 α 也较小。当溶剂能力减弱时, α 值降低。

在不同种类的平均分子量中, 分子量不同的分子对平均分子量的贡献不同, 分子量小的分子对数均分子量的贡献较大, 分子量大的分子对重均分子量的贡献比对数均分子量的贡献大, 只有高分子的分子量均一时, 数均分子量才等于重均分子量。对于粘均分子量来说, 当 $\alpha=1$ 时, 粘均分子量等于重均分子量, 而当 $0.5 < \alpha < 1$ 时, 数均分子量小于粘均分子量, 后者又小于重均分子量, 当 α 值愈接近于 1 时, 粘均分子量愈接近于重均分子量。

(三) 分子量对高分子物理性质的影响

高分子的分子量对它的物理性质的影响是多方面的, 如物态(液体或固体)、机械强度(硬度、韧性和弹性)和液体或溶液的粘度等等, 即使同一种高分子材料, 也因分子量不同, 物理性质也有着程度的差异。分子量相当低或特别高的级分对性能影响更明显。一般来说, 上述机械强度和粘度都随着分子量的增加而增加, 分子量大到某一程度时, 对上述性质的影响速度减慢, 最后达到一定范围值, 而且不同的材料、不同的用途和不同的处理方法对分子量的要求也是不同的, 如纤维素聚合度在 700~800 以上时, 机械强度大, 而降至 700 以下时, 则机械强度迅速下降, 聚合度低至 200 以下时, 常碎裂成粉末, 不复具有天然纤维素的强度特性; 又如羧甲基纤维素钠的水溶液, 显示假塑性流动, 羧甲基纤维素成品有不同的分子量, 由 9 万到 70 万不等, 药用有高、中、低几个等级, 它的粘度直接与聚合度成正比, 因此, 正确地测定分子量对于合理地选用药用高分子材料有着重要的意义。

二、分子量分布

(一) 分子量分级方法

前已述及, 高分子分子量是一种统计数值, 将分子量大小不同的高分子进行分级,

便可测知分子量分布, 分子量分布也影响高分子的物理性质, 通过下述实验方法, 可以尽量按分子量大小的不同组分分级, 其结果用分布曲线表示。现时用来进行高分子分级的方法, 有以下 3 种:

1. 溶解分级法

大多数聚合物(如纤维素类衍生物)的溶解性质除与所用的溶剂的性质有关外, 与高分子的聚合度有密切的关系, 聚合度大的比聚合度小的难溶, 由于高分子的聚合度呈多分散性, 如分次相继用同样配比的某种混合溶剂去溶解而逐次将良溶剂含量增加, 可将不同聚合度的级分由小到大依次分出, 此法称为溶解分级法, 此法也可利用溶剂梯度淋洗层析分级或溶剂梯度与温度梯度相结合的方法进行分级, 可以得到十分理想的分级效果。

2. 沉淀分级法

该法可分降温分级法和加入沉淀剂分级法, 降温分级法是选择一种合适的高分子-溶剂体系, 逐渐冷却, 由于不同级分的高分子的临界溶解温度 T_c 有相当差别, 可以把分子量较高的级分首先沉淀出来, 按降温间隔不同而依次得到分子量由大至小的不同级分。加入沉淀剂分级法是在高分子-良溶剂的溶液中加入沉淀剂, 使高分子的溶剂化作用减弱, 高分子间内聚力增加, 从而使临界溶解度升高而产生相分离, 逐次将平均分子量较高的浓相与稀相分开, 在稀相中再加沉淀剂, 便可得不同分子量的级分。

3. 凝胶渗透色谱分级法

所谓凝胶渗透色谱法, 实质上是液相色谱法的一种特殊形式, 在色谱柱内填充中性交联聚合物凝胶颗粒(或表面多孔粒子), 这种凝胶颗粒具有孔隙大小不同的网状结构, 溶于流动相中的高分子, 聚合度大者不能进入凝胶的孔隙而被排除在外, 故在洗提时, 首先被洗提出来; 聚合度小者能自由进入并通过凝胶孔隙, 由于路径曲折而缓慢, 故最后被洗提出来, 从而可用于分子量分级。

(二) 分子量分布曲线

高分子分级结果的表示方法, 可以用表格表示, 也可以用直方图表示。并可作成分布曲线, 它可有不同作法, 最主要的有累积重量(%)分布曲线和微分重量(%)分布曲线等。测定时, 选择的方法和体系适当, 操作仔细, 则所得分布曲线比较精确。表 3-5 列出了分级实验所得各级分的重量 W_i 和各级分聚合度 n 的结果及计算。

表 3-5 聚合度分布测定结果及计算表

分 级	聚合度 n_i	重量分数 W_i	累积重量 分数 $\sum W_i$	累积重量 分布 C	累积重量分 布差 dC	聚合度差 dn_i	微分重量分布 $\frac{dC(n_i)}{dn_i}$
1	160	0.01	0.01	0.005	0.005	160	
2	240	0.04	0.05	0.03	0.025	80	31×10^{-6}
3	350	0.09	0.14	0.095	0.065	110	59×10^{-6}
4	475	0.23	0.37	0.255	0.16	125	128×10^{-6}
5	600	0.26	0.63	0.50	0.245	125	196×10^{-6}
6	740	0.25	0.88	0.755	0.255	140	182×10^{-6}
7	925	0.08	0.96	0.92	0.165	185	88×10^{-6}
8	1100	0.04	1.00	0.98	0.06	175	34×10^{-6}

累积重量分布曲线是 $C \left(C = \frac{1}{2} W_1 + \sum_1^{i-1} W_i \right)$ 对 n_i 作图；微分重量分布曲线为

$\frac{dc}{d(n_i)}$ 对 n_i 作图，典型分布曲线见图 3-4。

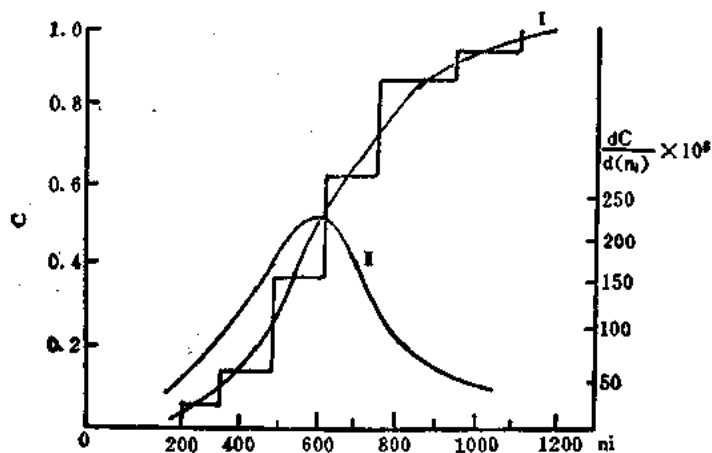


图 3-4 聚合度分布曲线

I—累积重量分布曲线；II—微分重量分布曲线

为了用数字来表达分子的多分散性，提出了多分散指数一词，即重均分子量与数均分子量的比值 (M_w/M_n)，它常用于高分子表征中。单分散试样的 $M_w/M_n=1$ ，分散度越高该值越大。

三、分子量及分布的测试法

(一) 端基测定法

聚合物每分子所带端基数已知且可以用化学法测定时就可以用这一方法，例如泊洛沙姆是由环氧丙烷和环氧乙烷共聚而得的线型聚醚，其两端以氧乙烯醇封顶，大分子两端都各含有羟基，它的测定法是：通过加定量酞酸使成酞酸半酯，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 ，例如以 V ml 的标准碱液滴定泊洛沙姆 ($Z=2$) 达到中和点时，该聚醚的数均分子量应为：

$$M = \frac{WZ}{NV/1000} = \frac{Z}{E} \quad (3-8)$$

式中 V ——空白与试样消耗 NaOH 标准液的毫升数，ml；

W ——试样的克数，g；

E ——试样中端基的克当量数；

Z ——每一分子所含的端基数。

(二) 粘度法

高分子的特性粘度依赖于测定温度，溶剂的性质和高分子的大小、形状及分子间作用力等，因此测定时要将条件固定，并用 Mark-Houwink 方程来估算粘均分子量：

$$[\eta] = KM^a \quad \text{或} \quad [\eta] = K'P^b \quad (3-9)$$

式中 $[\eta]$ ——特性粘数；

M ——分子量；

K, K', α ——与分子量无关的常数；

P ——聚合度。

应用式 3-9 时，应预知 K 和 α 值，故应先用其他绝对方法（如渗透压法、光散射法或超速离心法等）测出一系列试样的平均分子量，用药典粘度测定法测出 $[\eta]$ 后才能订出，但常用的高分子的 K 和 α 值多已订出，可查阅有关高分子物理化学手册，如醋酸纤维素的丙酮液，在 20°C 时， K 为 6.71×10^{-3} ， α 值为 1；甲基纤维素的二甲基亚砷液， K 为 33.8×10^{-3} ， α 值为 0.84。

由于粘度法系借助于其它方法来确定 K 、 α ，故不是独立的方法，同一种高分子的特性粘度方程，随确定常数所用样品是否分级及分级的程度而不同，但是这一方法，所用设备简单，应用药典的粘度测定法操作方便，所测的分子量和聚合度范围也很宽，准确度较高，所以是应用得最广泛的一种测定高分子化合物分子量的方法，在科学研究和生产实际中已广泛采用。

（三）光散射法

利用溶液的光散射性质测定溶质的分子量、分子大小及形态的方法称为光散射法，光散射理论较复杂，本课程限于时数不作介绍。光散射法可测定的分子量范围为 $10^4 \sim 10^7$ ，分子量较低时，由于灰尘和杂质的干扰，测定的可靠性较差。利用光散射仪一次测定可以同时得到重均分子量和均方半径等，这些在研究高分子溶液性质上具有重要意义。近年，利用激光光源的动态光散射仪，可测定高分子在溶液中的扩散系数和流体力学半径等。

（四）凝胶色谱法

凝胶色谱法的特点是快速、简便，并可同时得到分子量的各种统计平均值，测定范围不限，但它不是测分子量的绝对方法，需要在其它方法的配合下，才能得到试样的分子量数值。

第三节 高分子材料的力学性质

一、温度和力学状态

（一）高分子热运动的特点

高分子热运动比小分子热运动复杂而多样化，其特点表现在下列几方面：① 热运动单元具有多重性，这种运动单元可能是侧基、支链、链节、链段和整个分子等等；② 高分子热运动是一个松弛过程，在一定外力和温度条件下，高分子从一种平衡状态，通过分子的热运动达到与外界条件相适应的新的平衡态，这个过程通常是缓慢完成的，也称松弛过程。松弛时间（ τ ）是用来描述松弛过程快慢的物理量，每种高分子的松弛时间不一，短的可能只有几秒钟，长的可达几天，甚至几年；③ 高分子热运动与温度有关，温度有 2 种作用，其一是活化运动单元；其二是，温度升高使体积膨胀，加大了分子之间的空间，有利于运动单元自由迅速地运动。温度升高，松弛时间缩短，温度降低，松

弛时间延长，二者之间关系为：

$$\tau = \tau_0 e^{\frac{\Delta E}{RT}} \quad (3-10)$$

式中 τ ——松弛时间，s；

τ_0 ——常数；

R ——气体常数，8.314J/K.mol；

T ——绝对温度，K；

ΔE ——松弛过程所需的活化能，J/mol；

e ——常数，2.783。

(二) 高分子的物理状态

根据高分子所表现的力学性质和分子热运动的特征，可将高分子的物理状态划分为玻璃态、高弹态（结晶高分子无高弹态）和粘流态，通称这些状态为力学状态。高分子的分子结构、体系组成、所受应力和环境温度等是影响力学状态转变的主要因素。在分子聚合物及其组成一定时，力学状态的转变主要与温度有关；在温度足够低时，分子与分子之间的作用力比较大，整个高分子链及链段都不能离开原来的位置，这时表现为玻璃态；当温度上升，热运动能量随之增加，达到某一温度后虽然整个高分子链还不能移动，但分子中的链段却能发生运动，因而分子的形态可以发生变化，此时表现为高弹态；若温度继续上升，直到整个分子链都能运动，即开始塑性流动，成为粘流态。各态的特征，主要从形变能力表现出来（图 3-5）。在玻璃态时，高分子聚合物很硬，但并不很脆，但当温度低于脆点温度 T_x 时，在很小的外力作用下，高分子链就发生断裂。

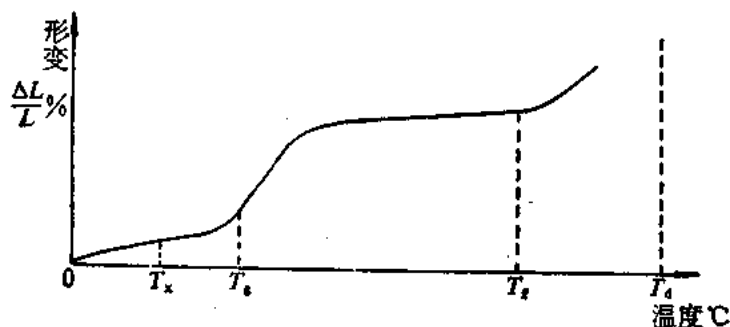


图 3-5 高分子的热-形变曲线

T_x —脆点温度； T_g —玻璃化温度； T_f —粘流温度； T_d —分解温度

(三) 玻璃化温度、粘流温度、熔体指数

无定形或半结晶高分子材料从玻璃态到高弹态（或粘流态）相互转化的温度称玻璃化温度（一般把较窄转变温度范围的近似中点看作玻璃化温度），它与软化温度相接近，而结晶性高分子材料的软化温度则与它的熔点温度相接近。玻璃化温度与高分子材料的使用性能有密切关系。一些常用的药用高分子材料的软化温度为：聚氯乙烯 80℃，乙基纤维素 152~162℃，羟乙基纤维素 135~140℃，羟丙基纤维素 130℃，羟丙基甲基纤维素 200~210℃，聚乙烯吡咯烷酮 150℃。由于高分子聚合物分子量存在多分散性，因而玻璃化温度不会是一个急剧的转折点，而是存在一个温度范围。

高分子聚合物由高弹态转变为粘流态的温度称为粘流温度 T_f ，通常又将这种流体状态的聚合物称为熔体。从 T_f 开始，大分子链基本上都是处于紊乱状态，链段之间互

相缠结，故流动时产生内摩擦而呈现粘性，因此可用粘度来表征。测量聚合物熔体表现粘度的方法有多种，最常用而简单的方法是应用熔融指数测定仪来测定在一定负荷条件下，熔体自毛细管孔挤出的速度（用定温下 10 分钟内熔体从毛细管孔挤出的重量(g)来表示），其数值称为熔体指数（melt index, MI）、熔体指数是一定条件下与聚合物粘度成反比例的一个量。

由于聚合物的粘度与分子量有式 3-9 的关系，分子量较高的聚合物比分子量较低的聚合物更易于缠结，有较大的流动阻力，粘度较大，熔融指数较低，反之，分子量低的聚合物流动阻力较小，粘度较小，熔融指数也较大，故可用熔融指数来衡量同一类型聚合物的分子量大小。

（四）影响玻璃化温度的一些因素

下列因素促使聚合物的玻璃化温度增高，如分子量增大、分子量分布窄、主链刚硬（含有芳环、杂环或稠环）、侧链基团刚硬或位阻大、链结构的对称性和规整性大、含极性基团及增大链间作用力（内聚能密度）、氢键或交联键和结晶度增大等等。相反，下列因素可促使玻璃化温度降低：如分子量分布宽，主链柔顺（线型、含醚键）、链节的不对称性和无规立构、无序共聚物、无定形或加入增塑剂或长支链的内增塑作用等。

二、高分子材料的力学性能

（一）应力与应变

在普通物理学中，已熟知应力与应变的关系，设物体长为 $L(m)$ ，截面积为 $A(m^2)$ ，当受到一张力 $F(N)$ 作用时，将产生伸长形变 $\Delta l(m)$ ，则抗张应力 $\sigma = \frac{F}{A} (P.)$ ，抗张应变 $\epsilon = \frac{\Delta l}{L}$ ，对理想弹性体来说，在弹性极限内，应变正比于应力，服从虎克定律：

$$\sigma = E\epsilon \quad (3-11)$$

式 3-1 中 E 为弹性模量或杨氏模量， dyn/cm^2 。弹性模量是代表材料刚性的度量，如玻璃的 E 值为 7×10^{11} ，聚乙烯的 E 值为 2×10^9 ，含 20% 明胶的胶冻的 E 值为 2×10^6 。

图 3-6 是典型的应力应变图，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（creep）过程，B 点为断裂点。

（二）粘弹性

粘弹性（viscoelasticity）是高分子材料的重要特性之一，理想弹性体受到外力作用后，瞬时达到平衡形变，而理想粘性体，受到外力作用后，形变随时间呈线性发展，但不构成正比的直线关系，粘弹体的这种关系介于理想弹性体和理想粘性体之

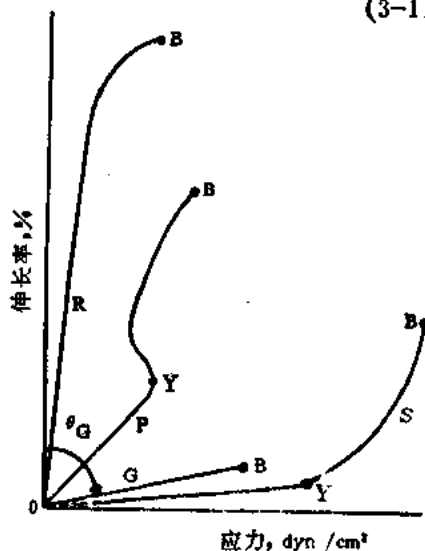


图 3-6 应力应变发展曲线
R—橡皮； P—聚乙烯； G—玻璃； S—钢

* $1 \text{ dyn/cm}^2 = 10^{-1} \text{ Pa}$ ，下同。

间, 因此, 高分子材料常被称为粘弹性材料。通常 $T_g \sim (T_g + 30^\circ\text{C})$ 范围内为粘弹区, $(T_g + 30^\circ\text{C})$ 以上为高弹区; 粘弹性在应力-应变曲线上, 相当于弹性极限到(或超过)屈服点的曲线, 聚合物的粘弹性问题平常使用中所见甚多, 粘弹性的主要表现有: 蠕变、应力松弛和内耗等等, 这些性质都关系到高分子材料的性能评价和正确使用。

(三) 蠕变

蠕变是高分子材料在固定应力作用下产生的形变随时间延长而增加的现象, 一切聚合物在形变时都有蠕变现象。

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的程度, 分子链的柔性对蠕变性影响很大, 最简单的蠕变可用下面简单的关系式描述:

$$e = e_\infty (1 - e^{-t/\tau}) \quad (3-12)$$

式中 e ——应变;

e_∞ ——时间 t 到 ∞ 时的应变;

τ ——推迟时间(松弛时间), s;

e ——常数, 2.783。

推迟时间由下式决定:

$$\tau = \frac{\eta}{E} \quad (3-13)$$

式中 η ——粘度, Pa·s;

E ——形变模量, Pa。

蠕变过程(包括外加力及去外力时)随时间 t 的发展变化见图 3-7。

当 $t = \tau$ 时, 式 3-12 变为:

$$e = e_\infty \left(1 - \frac{1}{e}\right) = e_\infty \left(1 - \frac{1}{2.7181}\right) = 0.6321 e_\infty \quad (3-14)$$

所以推迟时间又可定义为形变达到最大形变 e_∞ 的 0.6321 倍时所需要的时间。由图 3-7 还可以看到, 当外力去除后形变即使经过很长时间也不会恢复到零, 这部分不可恢复的形变就是永久形变。

(四) 应力松弛

应力松弛(stress relaxation)是指当迅速施加作用力于弹性体并把产生的形变立即固定下来, 此时弹性体内产生的应力随着时间的延长而逐渐衰减的现象。最简单的应力松弛可用下列指数式来描述:

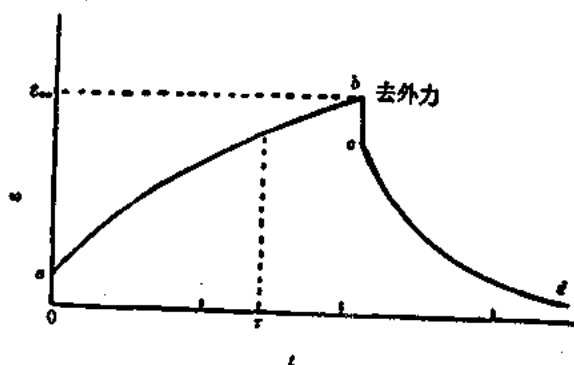


图 3-7 蠕变示意图

e —形变; t —时间; e_∞ —形变最大值; τ —推迟时间; cal —加外力时情况; b —去掉外力; bcd —形变恢复情况

$$\sigma = \sigma_0 e^{-t/\tau} \quad (3-16)$$

式中 σ ——任意时刻 t 时的应力, kgf/cm^2 ;

σ_0 ——形变被固定时刻的最大应力, kgf/cm^2 ;

τ ——松弛时间, s ;

e ——常数, 2.783。

当 $\tau=t$ 时, 则式 3-16 可用式 3-17 来表示:

$$\sigma = \sigma_0 \cdot \frac{1}{e} = 0.3679\sigma_0 \quad (3-17)$$

(五) 抗张强度

聚合物经受极限拉伸至发生断裂之前的发展过程中, 应力 σ 与应变 ε 的关系曲线也称拉伸曲线 (图 3-6), 图中 B 点的强度, 又称抗张强度或抗拉强度, 单位以 kg/cm^2 表示。作为包装材料或传递系统装置使用的聚合物都是固体材料, 强度是很重要的指标。机械强度除了用断裂时所承受压力的大小来表示外, 还要充分考虑应力作用时间和断裂时的形变值。低分子化合物断裂只有分子间作用力被破坏一种方式, 而高分子的断裂首先是材料中缺陷的发展所致, 一般是大分子间作用力被破坏 (分子链间滑脱) 或在相当大应力作用下大分子链被拉断。

下列一些因素对聚合物实际强度都有不同程度的影响: 聚合物的化学结构 (如氢键、极性基团、交联、结晶、取向提高强度); 聚合物的分子量 (分子量增加, 强度增加, 但有一定范围); 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); 温度 (温度升高, 容易断裂); 外力作用速度 (处于 T_g 以上的线型聚合物, 快速受力时, 强度要比慢速受力时高得多); 外力作用时间 (外力作用时间越长, 断裂所需的应力越小)。其它如增塑剂 (增塑剂可降低大分子链和链段之间活动的摩擦力, 因而增塑后的材料抗张强度较未增塑的低); 填料 (在薄膜包衣时, 加入适量滑石粉作为填料, 能提高强度) 和机械加工等等外在因素对强度都能产生不同程度影响, 因此, 在作抗张强度及聚合物机械性能试验时, 除了按照标准化操作规程所规定的试样大小、形式、规格之外, 还须在规定的温度、湿度进行测试, 才能得出比较正确的数据。

第四节 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 2 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我们所期望的渗透速度, 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中至关重要。在一般情况下, 转运机制 (Fick

* $1\text{kgf/cm}^2 = 9.80665 \times 10^4 \text{Pa}$, 下同。

定律等)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,其很少由对流所产生。

(一) Fick 扩散

药物分子通过聚合物的扩散,可用 Fick 定律来描述, Fick 第一定律:

$$J = -D \frac{dC}{dx} \quad (3-18)$$

式中 J ——溶质通量, $\text{mol}/\text{cm}^2 \cdot \text{s}$;

C ——溶质浓度, mol/cm^3 ;

X ——垂直于有效扩散面积的位移, cm ;

D ——溶质扩散系数, cm^2/s (这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、药物化学性质都能影响 D 值)。

式(3-18)中的负号表示扩散方向,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通量;在非稳态流动时,可用 Fick 第二定律来描述:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (3-19)$$

式(3-19)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或聚合物包衣衣层的扩散,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。在无孔固体聚合物的扩散中,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(3-18)在膜厚度为 h 的范围内积分,可得下式:

$$J = \frac{DK}{h} \Delta C \quad (3-20)$$

式中 ΔC ——薄膜两侧的溶质浓度差, mg/cm^3 ;

K ——溶质分配系数,其可用式 3-21 来定义:

$$K = \frac{\text{溶质在聚合物薄膜中的浓度}}{\text{溶质在溶出介质中的浓度}} \quad (3-21)$$

$\frac{DK}{h}$ ——溶质渗透系数(P), cm/s (实践上常用它来评价药物通过聚合物的渗透性能)。

由式(3-20)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(3-20)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 (matrix) 的扩散

对于分散于疏水性骨架中的药物扩散, 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。

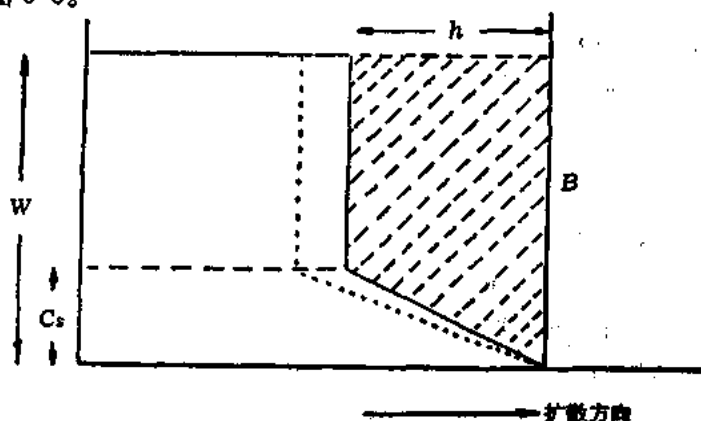


图 3-8 药物由骨架扩散的示意图

W —药物总量; 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 —孔隙
根据图 3-8, 前沿扩散路径移动 dh , 则扩散的药物量改变 dM , 故有:

$$dM = W dh - \frac{C_s}{2} dh \quad (3-22)$$

式中 W ——单位体积聚合物骨架中总药量, mg/cm^3 ;

M ——单位面积扩散出的药物量, mg/cm^2 ;

C_s ——药物在聚合物骨架中的饱和溶解度, mg/cm^3 ;

h ——药物分子扩散路径, cm 。

根据 Fick 定律:

$$dM = \frac{DC_s}{h} dt \quad (3-23)$$

合并方程 3-22 和 3-23, 得:

$$M = [C_s D (2W - C_s) t]^{\frac{1}{2}} \quad (3-24)$$

因为一般情况下 $W \gg C_s$, 故

$$M = [2C_s D W t]^{\frac{1}{2}} \quad (3-25)$$

说明药物由聚合物骨架释放量与 $t^{\frac{1}{2}}$ 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:

$$M = [C_s D_s \frac{\epsilon}{\tau} (2W - \epsilon C_s) t]^{\frac{1}{2}} \quad (3-26)$$

式中 C_s ——药物在释放介质中的溶解度, mg/cm^3 ;

D_s ——药物在释放介质中的扩散系数, cm^2/s ;

t ——任意时间, s ;

e ——骨架的孔隙率;

r ——曲率;

M ——单位面积扩散的药物量, mg/cm^2 ;

W ——药物在骨架内单位体积的药量, mg/cm^3 。

由式(3-26)可见, 孔隙越多, 释放越快, 曲率越大则分子扩散路径越长, M 越小。

对于亲水性骨架来说, 式 3-26 不太适用, 因为亲水性骨架由于水的进入, 骨架膨化, 药物则由饱和溶液通过凝胶层扩散, 则方程变为:

$$M = \frac{C_s D_s e}{r} \left[\left(\frac{2W_0}{V} - eC_s \right) t \right]^{\frac{1}{2}} \quad (3-27)$$

式(3-27)与式(3-26)相似, 其中 V 为已水化的聚合物骨架的有效体积 (cm^3), 其数量可变。 W_0 为骨架内药物量 (mg)。

(二) 非 Fick 扩散

由前面的叙述, 我们知道, 聚合物的结构特性可能影响药物通过聚合物的扩散系数, 但不会改变扩散机理 (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, 一般来说, 药物从这些聚合物的释放是不符合 Fick 定律的, 这方面的情况已有很多的报告, 但其具体应用还处于萌芽阶段。

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:

$$D = \frac{kT}{6\pi r\eta} \quad (3-28)$$

式中 D ——扩散系数, cm^2/s ;

η ——粘度, $\text{dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^2$;

k ——波耳兹曼常数, $1.380663 \times 10^{-23} \text{J/K}$;

T ——绝对温度, K ;

r ——扩散分子的半径, cm 。

这一方程描述由 $-\frac{kT}{\eta}$ 所产生的分子运动, 并受扩散物质的性质的制约, 这一方程不能

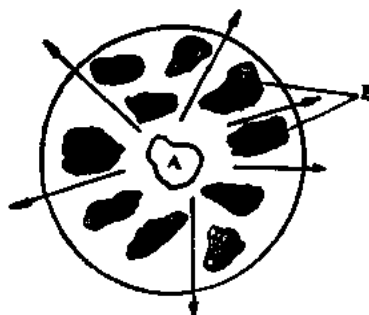


图 3-9 药物由多孔道聚合物骨架的释放

A—药物 B—聚合物骨架

• $1 \text{ dyn}\cdot\text{s}/\text{cm}^2 = 0.1 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, 下同。

在多相环境中直接应用, 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、温度等等因素对扩散系数有很大的影响。

药物通过多孔聚合物的速率与聚合物多孔网络的曲率、孔隙的大小、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:

$$D = D_0 \frac{\epsilon K_p K_r}{\tau} \quad (3-29)$$

式中 D_0 ——药物在液体介质 (或充满水的孔隙) 的扩散系数, cm^2/s ;

ϵ ——孔隙率;

τ ——曲率;

K_p ——药物在聚合物-介质 (水) 之间的分配系数;

K_r ——限制性系数 (与药物分子半径或聚合物平均孔径有关)。

应用式 3-29 来预测药物通过多孔膜的扩散系数的一般方法如下: D_0 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测定。限制系数, 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, 任何导致扩散屏障增加的形态的改变, 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。根据聚合物的溶胀、凝胶和弹胶物的性能不同, 扩散系数的表征方式也不同, 近 10 余年来, 很多学者作了不少有意义的研究, 本课限于篇幅, 不作介绍, 需用时可参阅专门文献。

● 考 文 献

- (1) 林尚安等编著, 高分子化学, 北京: 科学出版社 1982:55~79.
- (2) 何曼君等编, 高分子物理, 上海: 复旦大学出版社 1983:29~262.
- (3) Martin, A. et al. Physical Pharmacy 3ed, Philadelphia: Lea and Febiger, 1983:592~636.
- (4) Heller, J. Fundamentals of Polymer Science in Robinson, jr et al. Controlled Drug Delivery 2ed, New York, Marcel Dekkel, 1987:139~174.
- (5) Florence, AT et al. Physichemical Principles of Pharmacy 2ed, 1988:281~333
- (6) 化学工业部晨光化工研究院编, 塑料工业技术标准汇编, 北京: 技术标准出版社, 1982.

第四章 天然药用高分子材料

天然药用高分子材料广泛存在于自然界,如大家所熟悉的淀粉、纤维素和海藻酸等多糖类和明胶等蛋白质类,它们既是人类和动物食物的来源,也是医药工业的有用材料。

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,有的甚至还须经较复杂的化学改性,以形成特殊的性能。

天然的药用高分子材料及它的衍生物,有的溶于水,有的不溶于水,有的口服可被消化吸收,有的不能被消化,有的仅供外用,但绝大部分的天然药用高分子材料无毒、应用安全,性能稳定,价格低廉,在选择药用辅料时是首先必须加以考虑的原料。

以下按原料来源分节叙述。

第一节 淀粉及其衍生物

一、淀粉

(一) 来源与制法

淀粉广泛存在于绿色植物的须根和种子中,根据植物种类、部位不同,含量也不同,各以特有形状的淀粉粒而存在。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,年产量 650 万吨以上,我国药用淀粉年产量在万吨以上,尤其是近几年来,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 10 余年来,由于化学合成的辅料的问世,出现了新辅料部分取代药用淀粉的趋势,但淀粉目前仍然是我国主要的药用辅料,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:将玉米筛选,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℃ 将玉米浸泡 2 天以上,使玉米软化并除去可溶性杂质。
- (3) 粗破碎:将脱胚机使玉米破碎成 10~12 瓣,而不损坏胚芽,用分离器分离去胚芽。
- (4) 细研磨:将玉米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蛋白质,于低压低温干燥 1~1.5 小时,经粉碎过筛可得水分在 13% 的淀粉。

(二) 化学结构

淀粉是天然存在的糖类,它是由 2 种多糖分子组成,一为直链淀粉 (amylose),一

为支链淀粉 (amylopectin)，它们的结构单元是D吡喃环形葡萄糖，直链淀粉是葡萄糖单元以 α -1,4 甙键连接，分子量为 $3.2 \times 10^4 \sim 1.6 \times 10^5$ ，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。

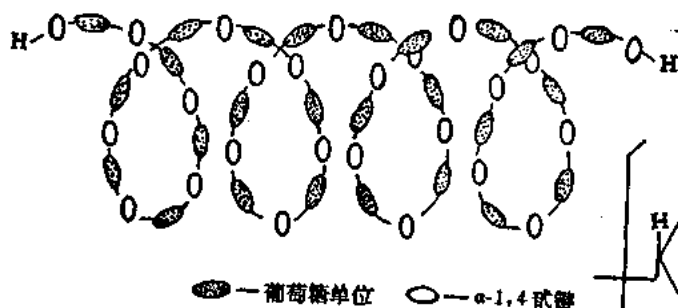


图 4-1 直链淀粉螺旋状构象示意图

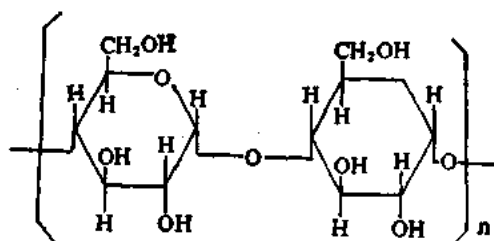


图 4-2 直链淀粉化学结构式

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 甙键，而分支处则为 α -1,6 甙键，支链淀粉的分子量较大，根据分支程度的不同，平均分子量范围在 1000 万到 2 亿，相当于聚合度为 5 万~100 万，一般认为每隔 15 个单元，就有一个 α -1,6 甙键接出的分支。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，交链淀粉的化学结构见图 4-4。

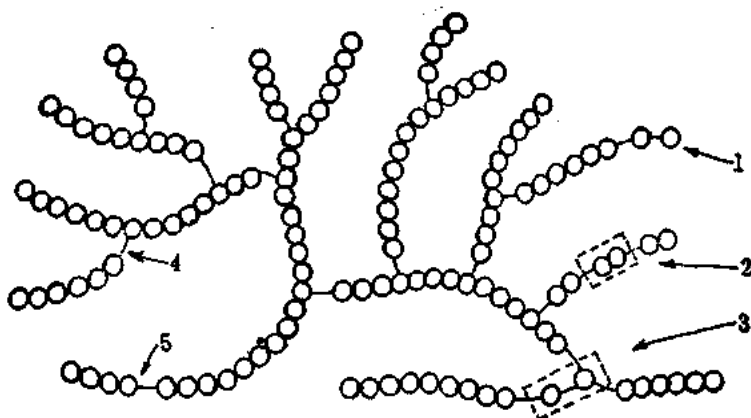


图 4-3 支链淀粉链型构象示意图

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

在各种淀粉中，直链淀粉约占 20%~25%，支链淀粉约占 75%~85%。

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，本世纪以来将

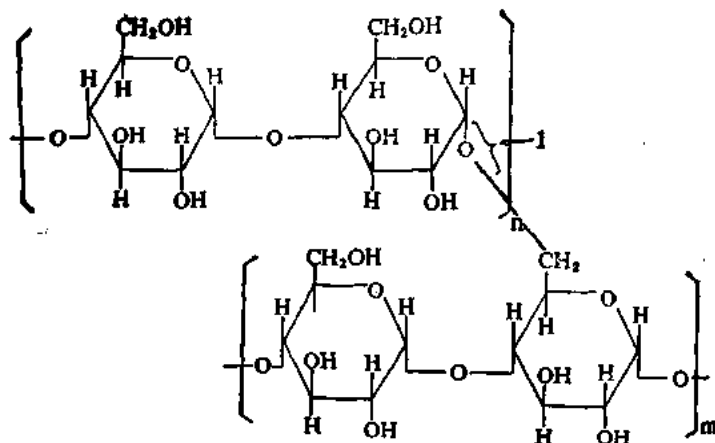


图 4-4 交链淀粉化学结构

m —聚合度; n —约为60; l — α -1,6 贰糖

淀粉改性为醋酸酯、丙酸酯和丁酸酯、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、羟丙基醚等等的衍生物相继取得成功,但其性能的研究还不充分,它们在医药和其它工业方面的应用远不如纤维素衍生物广泛。

(三) 性质

玉米淀粉为白色晶性粉末,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 $3\sim 35\mu\text{m}$,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OH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 $80.5\sim 85.0^\circ$ 。在常温常压下,淀粉有一定的平衡水分,谷类淀粉为 $10\%\sim 12\%$,薯类淀粉为 $17\%\sim 18\%$ 。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。淀粉粒在 $60\sim 80^\circ\text{C}$ 热水中能发生溶胀,直链淀粉分子从淀粉粒中向水中扩散分散成胶体溶液,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粘稠胶体溶液,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,甚至在热水中也不复再溶,如把温度升高到 $140\sim 150^\circ\text{C}$,冷却时先形成凝胶,然后又慢慢结晶。

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。淀粉加热至 $60\sim 70^\circ\text{C}$,开始膨化,至糊化温度时($70\sim 75^\circ\text{C}$),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 $62\sim 72^\circ\text{C}$,马铃薯淀粉 $56\sim 66^\circ\text{C}$ 。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。其它影响糊化的因素有搅拌时间和速度、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 淀粉,速溶淀粉制品制造原理就是使生淀粉 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”现象(retrogradation)其原因是由于淀粉分子有很多OH基,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。老化可视为糊化的逆转,但老化后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 $2\sim 4^{\circ}\text{C}$,高于 60°C 或低于 -20°C 都不会老化。含水量在 $30\%\sim 60\%$ 的淀粉凝胶易老化,含水量 10% 的干燥态及在大量水中则不易发生老化。老化淀粉不易为淀粉酶作用。

玉米淀粉的一些物理参数:堆密度 0.462g/ml ,实密度 0.658g/ml ,比表面积 $0.5\sim 0.75\text{m}^2/\text{g}$,水化容量 1.8 ,吸水后体积增加 78% 。

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,其初步水解产物,常称为可溶性淀粉,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-碘化钾溶液产生的不同颜色,有蓝糊精、红糊精和无色糊精,其分子量由 $3.7\times 10^3\sim 1.0\times 10^4$ 不等。片剂中应用的糊精,习惯上又称高粘度糊精,其水可溶物约为 80% ,糊精易溶于热水,水溶液煮沸变稀,形成的溶液稳定而澄明,遇碘显红紫色,可见是不同降解度的糊精的混合物。糊精制成的片剂释放性能差,在含量测定时,如果不充分粉碎提取,则测定结果的准确性和重复性都受影响。

淀粉与糊精能和碘液显色,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,这个螺旋的内径正适合碘分子大小,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。

(四) 应用

淀粉在药物制剂中主要用作片剂的稀释剂、崩解剂、粘合剂、助流剂,崩解剂用量在 $3\%\sim 15\%$,粘合剂用量在 $5\%\sim 25\%$ 。淀粉应用安全无毒,同时药典品不得检出大肠杆菌、活螨。1克淀粉含霉菌应在100个以下,杂菌不得多于1000个。

二、预胶化淀粉(可压性淀粉)

(一) 来源与制法

预胶化淀粉(pregelatinized starch)是淀粉经物理或化学改性,有水的存在下,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,我国目前供药用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°C 以下,破坏淀粉粒,部分脱水制得,使含水量降至 $10\%\sim 14\%$ 。另一种制法是:将淀粉的水混悬液(42%),加热($62\sim 72^{\circ}\text{C}$)破坏淀粉粒,间或加入少量凝胶化助剂以及表面活性剂,使干燥时减少粘结,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 RX 1500 (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。

(二) 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, 它的颗粒在偏光显微镜下检查, 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光衍射图显示, 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20%水混悬液, pH4.5~7.0。

国产预胶化淀粉, 松密度: 0.50~0.60g/ml, 粒度分布: 无大于80目者, 大于120目者占5%, 95%通过120目。

预胶化淀粉的吸湿性与淀粉相似, 25℃及相对湿度为65%时, 平衡吸湿量为13%, 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, 国产品休止角为36.56°。预胶化淀粉有干燥粘合性, 可增加片剂硬度, 减少脆碎度, 可压性好, 弹性复原率小。

(三) 应用

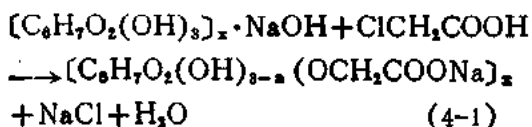
预胶化淀粉是新型药用辅料, 美国、英国药典的最新版、日本的局外规(药局方外医药品成分规格)1989年版都已收载, 我国卫生部也于1989年批准应用, 其口服无毒、安全, 在药物制剂领域有多方面用途。预胶化淀粉由于其中游离态支链淀粉润湿后的巨大溶胀作用和非游离态部分的变形复原双重作用, 因此具有极好的促进崩解和溶出性能, 加以它的价格比微晶纤维素便宜, 几年来国内销量直线上升, 目前主要用作片剂的粘合剂(湿法制粒应用浓度5%~10%, 直接压片5%~20%), 崩解剂(5%~10%)、片剂及胶囊剂的稀释剂(5%~75%)和色素的展延剂等。应用于直接压片时, 硬脂酸镁用量不可超过0.5%, 以免产生软化效应。

另α淀粉是全预胶化淀粉的一种, 日本局外规1989年版已收载, 在药剂学中只作粘合剂用。

三、羧甲基淀粉钠(乙醇酸钠淀粉)

(一) 来源与制法

羧甲基淀粉钠(sodium carboxymethylstarch, CMSNa)为聚α-葡萄糖的羧甲基醚, 取代度为0.5, 其结构式见图4-5, 其中R为—CH₂COONa, 羧甲基淀粉钠含钠量应低于10%, 一般为2.8%~4.5%, 它系由淀粉在碱存在下与一氯醋酸作用而制得, 反应式见式4-1。



羧甲基淀粉钠国外商品名 Explotab (Mendell 公司产)。

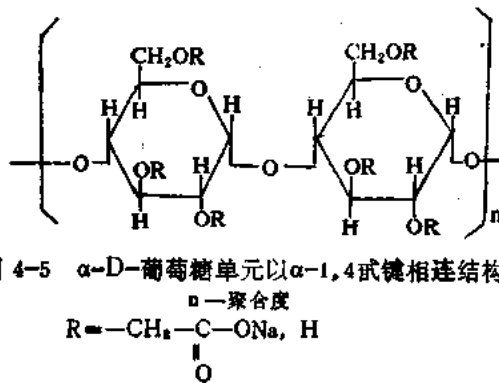
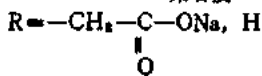


图4-5 α-D-葡萄糖单元以α-1,4甙键相连接结构图
n—聚合度



(二) 性质

羧甲基淀粉钠为白色至类白色、自由流动的粉末,镜检呈椭圆或球形颗粒,直径30~100 μm 。羧甲基淀粉能分散于水,形成凝胶,醇中溶解度约2%,不溶于其它有机溶剂,在水中它的体积能膨胀300倍。2%的混悬液pH5.5~7.5。羧甲基淀粉有较大的吸湿性,25 $^{\circ}\text{C}$ 及相对湿度为70%时的平衡吸湿量为25%,故须密闭保存,防止结块。有人应用 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 为稀释剂、苋菜红为示踪剂,应用羧甲基淀粉钠、玉米淀粉、海藻酸钠和微晶纤维素等崩解剂作了比较研究,直接压片制成的片剂的崩解和溶出性能如下:崩解时间,羧甲基淀粉钠<海藻酸钠<玉米淀粉<羧甲基纤维素钠,溶出50%时间也以羧甲基淀粉钠最短。

(三) 应用

羧甲基淀粉钠为无毒安全的口服辅料,我国有些省市已有地方标准,日本局外规(1989年)已收载,现广泛用作片剂和胶囊剂的崩解剂。

第二节 纤维素及其衍生物

一、纤维素

(一) 来源

纤维素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加工生产工业用纤维素酯与醚。

(二) 化学结构

纤维素分子为长链线型高分子化合物,它的结构单元是吡喃环D-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-甙键构成,其化学结构见图4-6。

研究实验表明,不论是棉花或木材所含的纤维素,其天然状态具有近乎相同的平均聚合度(约10000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 的数值为1000~10000,随纤维素的来源、制备方法而异。

纤维素大分子中,每个葡萄糖单元中,具有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

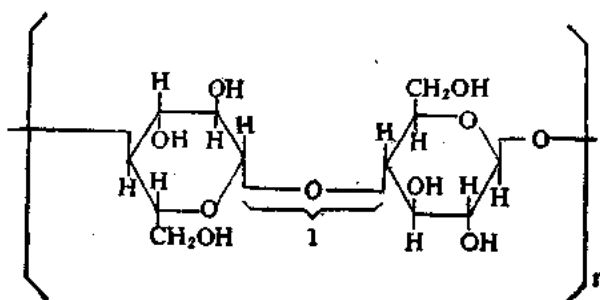


图4-6 纤维素的化学结构

n —聚合度; 1— β -1,4甙键

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, 其上的氢原子甚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, 显还原性。由于每一个纤维素链分子有一端具有隐性醛基, 故碱性酒石酸铜试液能将其还原或碘能将其氧化。在酸及高温作用下, 纤维素的 β 甙键可破裂而降解。

(三) 性质

1. 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, 即在链分子间形成水桥, 发生膨化作用。

2. 吸湿性

前已论述, 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4-7, 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, 被吸着的水不易发挥, 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。

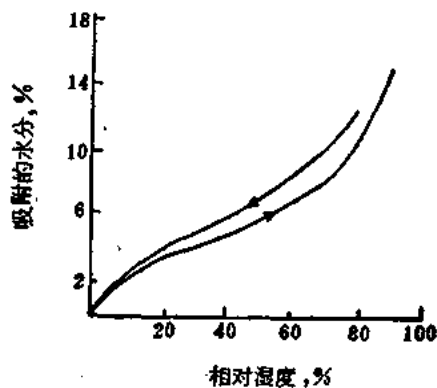


图4-7 某种纤维素的脱水吸附滞后现象

3. 溶胀性

溶胀是指固体在液体或蒸气中, 由于单纯的吸收作用, 而使其尺寸增大的现象, 固体溶胀后, 由于分子间的内聚力减少而变软, 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。纤维素的溶胀有有限溶胀和无限溶胀之分, 前者又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射线衍射图消失, 而出现新的X射线衍射图); 后

者是进入结晶区和无定形区的溶胀剂的量并无限制,最终形成溶液。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,但浓碱液(12.5%~19% NaOH)在20℃能与纤维素形成碱纤维素,具有稳定的结晶格子,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,离子半径愈小,其水化度愈大,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,纤维素的溶胀随浓度而增加,至某一浓度,溶胀程度达最高值。

4. 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。

5. 可水解性

纤维素大分子的甑键对酸的稳定性很低,在酸碱度、温度适合的条件下,能产生水解降解,酸是催化剂,可降低甑键破裂的活化能,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。

(四) 应用

纤维素主要是经物理或化学改性后供药物制剂作辅料用(详见以下各部分)。

二、粉状纤维素

(一) 来源与制法

粉状纤维素(powdered cellulose)又称纤维素絮(cellulose flocs),其制法如下:将植物材料纤维浆,用17.5% NaOH(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1500,分子量约为 2.43×10^5 ,不含木素、鞣酸和树脂等杂质。

(二) 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,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,最小压紧压力约为500kg。

(三) 应用

粉状纤维素可作为片剂的干燥粘合剂、崩解剂和填充剂。在食品工业中可作为无热量的食品填充剂。

三、微晶纤维素

(一) 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)的制法如下:将由细纤维所制得的 α -纤维素,用25mol/L盐酸在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。国外市场上还有称为胶态纤维素 (colloidal cellulose) 或可分散的纤维素 (dispersible cellulose B. P.)，也是把水解后 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（如含8.5%~11%的羧甲基纤维素）一起磨碎，然后干燥制成。微晶纤维素的聚合度约为200，分子量约为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。

（二）性质

微晶纤维素为高度多孔性颗粒或粉末，极易变形，可被压成非常坚硬的片剂。不同粒径的微晶纤维素可以具有不同性质，FMC公司生产的商品 Avicel PH-101平均粒径为38~50 μm ，PH-102平均粒径为62~100 μm ；PH-103粒径与PH-101相同，但含水量较低。微晶纤维素可吸收2~3倍量的水，1.2~1.4倍量的油。它们的平均密度：表观密度0.28g/cm³，实密度0.43g/cm³。微晶纤维素熔点为(260~270℃)(焦化)，它不溶于稀酸、有机溶媒和油类等，但在稀碱液中少部分溶解，大部膨化。各国生产的微晶纤维素在标准规格上有一定差异，如日本药局方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3小时内不分离，呈白色不透明乳膏状，而我国市售的微晶纤维素或粉状纤维素在同样情况下可分离出上清液及沉淀。微晶纤维素在相对湿度为60%时，平衡吸湿量约为6%，其吸湿曲线见图4-8。

（三）应用

微晶纤维素为片剂的常用赋形剂，用作粘合剂或稀释剂时，常用浓度为5%~20%；用作崩解剂或助流剂时，浓度为5%~15%。微晶纤维素也用作胶囊剂的填充剂，用量约10%~30%，此外它也可作为倍散的稀释剂和丸剂的赋形剂，有时也作为水包油乳剂和乳膏的稳定剂。

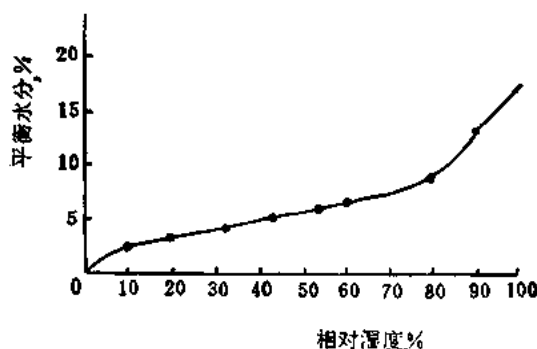


图 4-8 吸湿曲线(20℃)

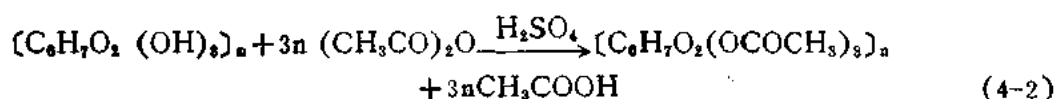
四、纤维素酯类

（一）醋酸纤维素

1. 来源和制法

醋酸纤维素是部分乙酰化的纤维素，其含乙酰基(CH₃CO)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4-9。醋酸纤维素混杂的游离醋酸不得超过0.1%。

醋酸纤维素系将纯化的纤维素为原料，以硫酸为催化剂，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4-2：



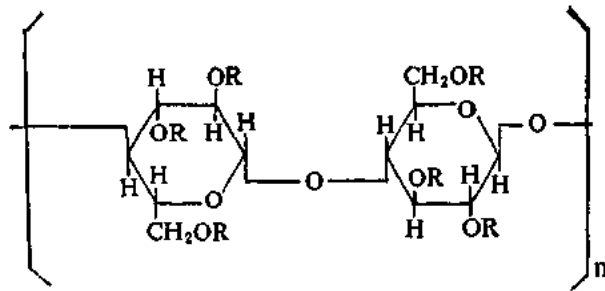
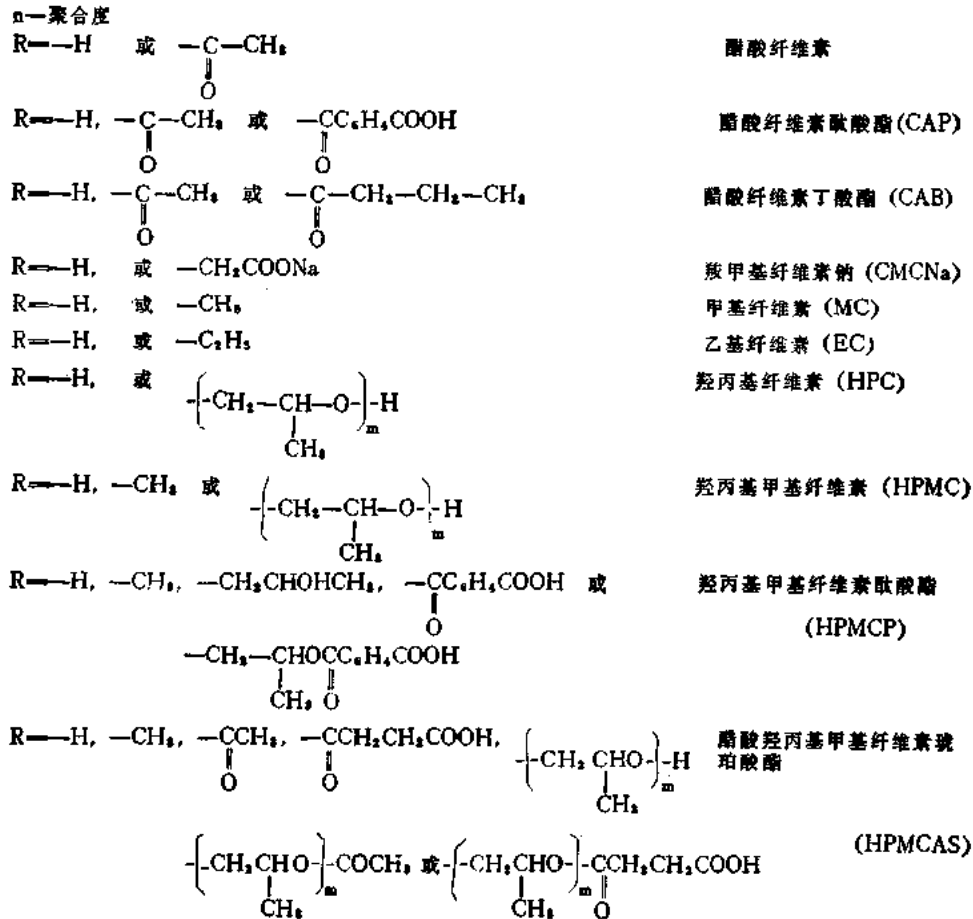


图 4-9 纤维素酯类、醚类及纤维素醚的酯类的化学结构通式



2. 性质

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。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, 不同类型的醋酸纤维素在药剂学常用的有机溶剂中的溶解度见表 4-1。

一或二醋酸纤维素比三醋酸纤维素更易溶于有机溶剂中, 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)。

表 4-1 醋酸纤维素在有机溶剂中的溶解度

有 机 溶 剂	三醋酸纤维素	一或二醋酸纤维素
二氯甲烷	溶	溶
二氯甲烷/甲烷(9:1)	溶	溶
二氯甲烷/异丙醇(9:1)	溶	溶
丙酮/甲醇 (9:1)	不溶	溶
丙酮/乙醇 (9:1)	不溶	溶
丙酮	不溶	溶
环己酮	不溶	溶

3. 应用

三醋酸纤维素具有生物相容性, 对皮肤无致敏性, 多年来用作肾透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, 近年来, 已应用作透皮吸收制剂的载体。

其它醋酸取代基数量不同的醋酸纤维素作为控释制剂的骨架或薄膜应用已有多年历史。

(二) 醋酸纤维素酞酸酯

1. 来源和制法

醋酸纤维素酞酸酯 (cellulose acetate phthalate, CAP) 是部分乙酰化的纤维素的酞酸酯, 含乙酰基 19.1%~23.5%, 含酞酰基 ($C_8H_5O_3$) 30.0%~36.0%。含游离的酞酸不得超过 0.6%。其主链化学结构式如图 4-9。

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粉末, 有轻微的醋酸臭, 不溶于水、乙醇、烃类及氯化烃类, 可溶于丙酮与甲基乙基酮及醚醇混合液, 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, 15% 浓度的丙酮溶液, 粘度约为 $5.0 \times 10^{-2} \sim 9.0 \times 10^{-2} \text{Pa}\cdot\text{s}$ 。在下列混合溶媒: 丙酮/乙醇 (1:1), 丙酮/甲醇 (1:1), 丙酮/二氯甲烷 (1:3), 乙酸乙酯/异丙醇 (1:1) 等中的溶解度可达 10% (w/w) 以上。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, 并且改变粘度, 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 在肠液中已不溶化。

3. 应用

CAP 在我国很少作为肠溶包衣材料, 但国外仍在应用, 一般在其中加入酞酸二乙酯作增塑剂, 由于使用时需加有机溶剂溶解, 溶媒挥发污染环境, 造成易燃易爆的不安全因素, 因此, 国外已开发了 CAP 的水分散体 (aqueous enteric coating dispersion), 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 $0.2\mu\text{m}$ 左右的水分散体避免了有毒蒸气对工作人员的伤害作用; 水分散体的合成过程无单体、抑制剂、引发剂或催化剂残留; 包衣材料溶液的粘度比同浓度的有机溶媒溶液低得多, 用通常的喷

雾包衣设备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，特别是带有刻字的片剂。CAP 的使用量是片心重量的 0.5%~0.9%。CAP 口服安全，毒性低，长期与其接触的工作人员未见皮肤反应。

(三) 醋酸纤维素丁酸酯

1. 来源与制备

醋酸纤维素丁酸酯 (cellulose acetate butyrate, CAB) 也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 4-2。

表 4-2 醋酸纤维素丁酸酯的规格

型号	丁酰基含量 (%)	乙酰基含量 (%)	羟基含量 (%)	游离醋酸含量 (%)
CAB 171-15S	17.0	20.9	1.5	0.03
CAB 381-2	37.0	13.0	1.5	0.03
CAB 500-1	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 4-9。

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，吸湿性也较小。

3. 用途

CAB 可作为三醋酸纤维素的代用品。在工业上，由于它的熔点较低，白色，光亮，熔后透明，早已用作心电图纸的表层涂料。

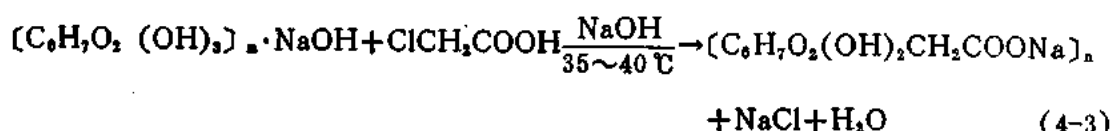
五、纤维素醚类

(一) 羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠和羧甲基纤维素钙

1. 来源和制法

羧甲基纤维素钠 (carboxymethylcellulose sodium, CMCNa)，又称纤维素胶 (cellulose gum)，其羧甲基取代度为 0.6~0.8。CMCNa 的主链化学结构式见图 4-9。

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，制备反应式见式 4-3。



交联羧甲基纤维素钠 (croscarmellose sodium, CCNa) 又称改性纤维素胶 (modified cellulose gum) 商品名 Ac-Di-Sol (美国 FMC 公司)，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。它的制法是以食品级的 CMCNa 为原料，控制一定 pH 和温度进行内交联而得。

羧甲基纤维素钙 (carboxymethylcellulose calcium) 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，与适量的 CaCO_3 反应生成钙盐，然后研磨成粉末制成。

2. 性质

羧甲基纤维素钠类产品的重要性质有粘度、溶解度和分散度等，这些性质与它的分子量(或聚合度)、取代度和溶解介质的 pH 都有密切关系。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，从而形成水溶性，并在水溶液中呈现不同的粘度。国外市售的 CMCNa 具有不同的规格，按其 1% 溶液计，高粘度者粘度为 1~2Pa·s，中粘度者粘度为 0.5~1Pa·s，低粘度者粘度为 $5.0 \times 10^{-2} \sim 1.0 \times 10^{-1} \text{Pa} \cdot \text{s}$ ；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粘稠液，取代度大于 0.5 者溶于水成粘状液，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，则需要非极性溶媒来溶解，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，在有机溶媒中几乎不溶，如果 CMCNa 的水溶液中加入 80% 的乙醇或丙酮，则完全沉淀。美国药典收载的 CMCNa12 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 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，其粘度趋向于最大，pH=8.25 是它的等电点。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。CMCNa 的粘度与分子量有关，市售产品分子量在 $9.0 \times 10^4 \sim 7.0 \times 10^5$ 之间，因此它的规格很混乱，美国药典规定 CMCNa 12 的 2% 的溶液的粘度，标签注明 0.1Pa·s (100cP)* 以下者，应 $\geq 80\%$ ；标签注明 0.1Pa·s (100cP) 以上者，应 $\leq 120\%$ 。CMCNa 具有吸湿性，在 25℃ 及相对湿度为 75% 时的平衡吸湿量可达 50%。

交联羧甲基纤维素钠，虽然是钠盐，由于分子为交联结构，仍不溶于水。其粉末流动性好。交联羧甲基纤维素钠具有良好吸水溶胀性，故有助于片剂中药物溶出和崩解。

羧甲基纤维素钙，其取代度与 CMCNa 相同，但分子量较低，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。

3. 应用

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，增稠剂，软膏和糊剂的基质，片剂的粘合剂、崩解剂，也可用作皮下或肌肉注射的混悬剂的助悬剂，以延长药效，但 CMCNa 不宜应用于静脉注射，因其易沉着于组织内。CMCNa 无毒，不被胃肠道消化吸收，内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)。在胃中微有中和胃酸作用，可作为粘膜溃疡保护剂。

* 1cP = $10^{-3} \text{Pa} \cdot \text{s}$ ，下同。

交联羧甲基纤维素钠的特点是不溶于水而吸水性良好,故可作为良好的片剂崩解剂,并能加速药物溶出。

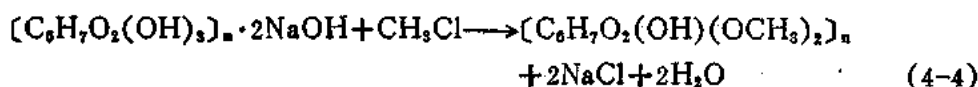
由于CMCNa口服易糊化,老年人及小儿服用含CMCNa的固体制剂有堵塞的危险,且CMCNa作为片剂的崩解剂性能不好,羧甲基纤维素钙能弥补CMCNa的上述不良作用,而且钙盐也适宜需限制钠盐摄取的患者应用。羧甲基纤维素钙可作为助悬剂、增稠剂、丸剂和片剂的崩解剂、粘合剂和分散剂。

(二) 甲基纤维素

1. 来源与制法

甲基纤维素 (methyl cellulose) 是纤维素的甲基醚,含甲氧基 27.5%~31.5%,取代度 1.5~2.2,它的主链化学结构式见图 4-9。

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 4-4。



2. 性质

甲基纤维素有良好的亲水性,在冷水中膨胀生成澄明及乳白色的粘稠胶体溶液,不溶于热水、饱和盐溶液、醇、醚和氯仿,溶于等量混和的醇和氯仿中。甲基纤维素在水中的溶解度与取代度有关,取代度为 2 时最易溶于水,甲基纤维素的水溶液与其它非纤维素衍生物胶质溶液相反,温度上升,初始粘度下降,再加热反易胶化,取代度高,胶化温度较低,如取代度为 1.24, 1.46, 1.66, 1.89 者,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。有电解质存在时,胶化温度下降,有乙醇或聚乙二醇存在时,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。甲基纤维素微有吸湿性,在 25℃及相对湿度为 80%时的平衡吸湿量为 23%。甲基纤维素的聚合度在 50~1500 不等,粘度取决于聚合度。美国药典规定它的标签指示粘度的允限为:低于 0.1Pa·s 粘度型号为 80~120%,高于 0.1Pa·s 的粘度型号为 75%~140%。甲基纤维素溶液在室温时,在 pH2~12 范围内对碱及稀酸稳定。甲基纤维素与常用的防腐剂有配伍禁忌。

3. 应用

甲基纤维素为安全无毒可供口服的药用辅料,在肠道内不被吸收,给大鼠注射可引发血管性肾炎及高血压,故不宜用于静脉注射。美国药典及日本药局方收载其作为通便药;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。

在药剂产品中,可作为片剂的粘合剂,用于改进崩解或溶出速率,一般浓度为 1%~20%。其它作为助悬剂,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。

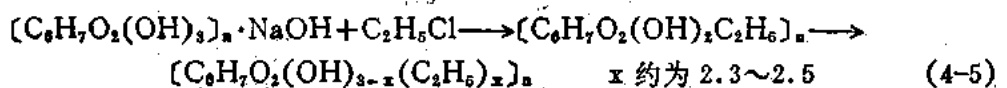
(三) 乙基纤维素

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%~50%。商品有中型号 (medium type),含乙氧基 46.5% 以下;标准

型号 (standard type) 含乙氧基 46.5% 以上。它的主链化学结构式见图 4-9。

乙基纤维素是用氯乙烷与碱纤维素反应,再经分离、洗涤、烘干而得。它的醚化度可用氯乙烷的用量来控制,其反应式见式(4-5)。



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媒中溶解,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 4-3。

表 4-3 不同取代度的乙基纤维素的溶解性

取 代 度	溶 解 性
0.5	溶于4%~8% NaOH溶液
0.8~1.3	分散于水
1.4~1.8	溶胀
1.8~2.2	增加在极性或非极性溶剂中的溶解度
2.2~2.4	在非极性溶剂中的溶解度增加
2.4~2.5	易溶于非极性溶媒
2.5~3.0	只溶于非极性溶媒

药用乙基纤维素的软化点很低,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,故其粘度的测定应在有机溶剂(如甲苯-乙醇混合液)中,25℃下进行,聚合度不同,粘度不同。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

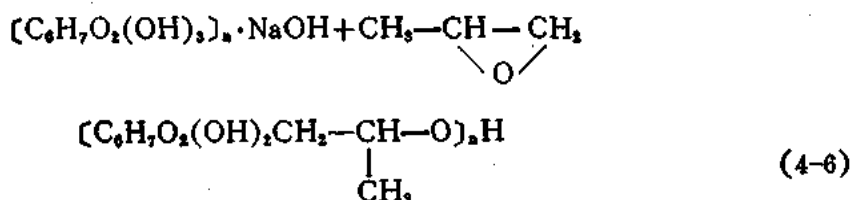
广泛用作缓释制剂、固体分散物的载体,适用于对水敏感的药物,可将其溶于乙醇溶液制粒,也可利用其热塑性,以挤出法或大片法制粒,调节乙基纤维素或水溶性粘合剂的用量,可以改变药物的释放速度。乙基纤维素具有良好的成膜性,可将其溶于有机溶媒作为薄膜包衣材料,由于它的疏水性好,不溶于胃肠液,常与水溶性聚合物如甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素共用,改变乙基纤维素和水溶性聚合物的比例,可以调节衣膜层的药物扩散速度。国外通用 30% 的乙基纤维素水分散体来进行薄膜包衣,水分散体的粒度在 0.05~0.3μm,粘度在 0.1Pa·s 以下。乙基纤维素和甲基纤维素溶液还可用作微囊的膜材。乙基纤维素与很多增塑剂如酞酸二乙酯、酞酸二丁酯、矿物油、植物油、十八醇等有良好的相容性。

(四) 羟丙基纤维素和低取代羟丙基纤维素

1. 来源与制法

羟丙基纤维素 (hydroxypropylcellulose, HPC) 是纤维素的部分的聚羟丙基醚,含羟丙基的量 53.4%~77.8%,产品还含有 0.6% 的防结块剂(微粉二氧化硅),HPC 的主链化学结构式见图 4-9,其中 m 为平均摩尔取代度。

HPC 根据分子量的大小和取代基的多寡,有不同型号,其代表性的反应式见式 4-6。



目前国内外应用很广泛的低取代羟丙基纤维素 L-HPC, 是含羟丙基取代基较低的 HPC。L-HPC 的取代基含量为 7.0%~12.9%, 约相当取代摩尔数 0.1~0.39。

2. 性質

HPC 可溶于甲醇、乙醇、丙二醇、异丙醇(95%)、二甲基亚砷和二甲基甲酰胺,高粘度型号溶解性较差,加入共溶剂能显著地改变溶解能力。HPC 不溶于热水,但能溶胀,易溶于冷水,加热胶化,放冷可复原。

HPC 的分子量在 5 万~125 万不等, 它的粘度与聚合度有关, 不同粘度型号的 HPC (20℃ 的 2% 水溶液的不同粘度) 在一些极性有机溶剂中的溶解度见表 4-4。

表 4-4 不同粘度的羟丙基纤维素在一些溶剂中的溶解度

溶 剂	SL [*] 3.0×10 ⁻² ~5.9×10 ⁻³	L [*] 6.0×10 ⁻² ~10.0×10 ⁻²	M [*] 1.5×10 ⁻² ~4.00×10 ⁻¹	H [*] 1~4
水	50	40	20	10
甲醇	50	40	20	10
乙醇	40	35	20	10
异丙醇	20	15	10	5
丙二醇	20	10	0.5	0.5
二氯甲烷	10	10	7	5

* 表中SL, L, M和H分别表示特低、低、中、高粘度, 粘度的单位为Pa·s。

HPC 的平衡含湿量通常在 2%~5%，但在 23℃ 及相对湿度为 84% 时的平衡吸湿量为 12%。

HPC 水溶液在不良条件下, 易受化学、生物及光降解而致粘度降低。HPC 不宜与高浓度溶质配伍, 因溶质夺取溶剂中的水分, 易产生沉淀; 溶解后的 HPC 可与常用防腐剂产生配伍禁忌。HPC 具有热塑性, 软化温度为 130℃。

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，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，使粘结强度增加，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，取代百分比为 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

HPC 为无毒、对皮肤无刺激、无致敏性的药用辅料，与纯纤维素相似，口服后体内无代谢吸收。在制剂中，广泛用作粘合剂、成粒剂、薄膜包衣材料，高粘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作长效制剂的骨架。此外，还可作为微囊包封的膜材、混悬剂的增稠剂和保护胶体。

L-HPC 是一种较新型的片剂辅料，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多大的关系。

(五) 羟丙基甲基纤维素

1. 来源与制法

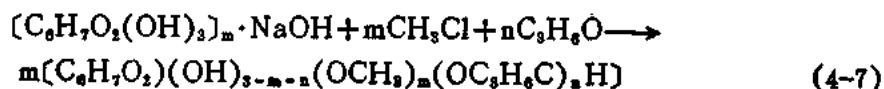
羟丙基甲基纤维素 (hydroxypropylmethylcellulose, HPMC) 是纤维素的部分甲基和部分聚羟丙基醚，它的主链化学结构式见图4-9，其中m为平均取代摩尔数。HPMC的国外商品名有Methocel (Dow 公司) 和 Pharmacoat (信越(日)化学公司)，它的甲基取代度为1.0~2.0，羟丙基平均取代摩尔数为0.1~0.34。美国药典 22 版收载 4 种规格型号，它们的取代基含量见表 4-5。

表 4-5 USP收载的4种型号的HPMC的取代基含量

型 号	—OCH ₃ , %	—OC ₃ H ₇ OH, %
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

各种型号的标号是在 HPMC 的末尾标上 4 位数，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。

HPMC 的制法与甲基纤维素、乙基纤维素相似，系以碱纤维素为原料，与氯甲烷、环氧丙烷同时醚化而得，然后经热水洗净、干燥、粉碎成细粉，由于 HPMC 在水中可溶而在温水中不溶，利用此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4-7。



2. 性质

HPMC 溶于冷水成为粘性溶液，在热水中的溶解性略有不同，2208 不溶于 85℃ 以上的热水，2906 不溶于 65℃ 以上的热水，2910 不溶于 60℃ 以上的热水。HPMC 不溶于乙醇、乙醚及氯仿，但溶于 10%~80% 的乙醇溶液或甲醇与二氯甲烷的混合液；某些型号溶于含水、丙酮、或二氯甲烷与异丙醇的混合液。HPMC 的胶化点视型号不同而异，它的水溶液加热时，最初粘度下降，然后随加热时间增加，粘度上升，形成白色混浊液而胶化，甲氧基取代度越小，胶化温度越高，如 2208 为 80℃，2906 为 65℃，2910 为 60℃。

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pH3.0~11.0时也很稳定。HPMC的粘度允限:0.1Pa.s以下的产品为80%~120%,0.1Pa.s以上的产品为75%~140%。

3. 应用

HPMC为无毒、安全的药用辅料,口服不吸收,不增加食物的热量,可用作薄膜包衣材料,视粘度等级不同,浓度在2%~10%不等,用作片剂粘合剂时,用量2%~5%。高粘度规格的产品可用于阻滞水溶性药物的释放。用作滴眼剂的增稠剂的浓度为0.45%~1.0%,其它可用作保护胶体、乳剂和混悬剂的稳定剂等。制备 HPMC 水溶液时,如果某一规格的产品易于凝结,最好将 HPMC 先加入总体积 $\frac{1}{5}$ 至 $\frac{1}{3}$ 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。

六、纤维素醚的酯类

(一) 羟丙基甲基纤维素酞酸酯

1. 来源与制法

羟丙基甲基纤维素酞酸酯(hydroxypropylmethyl cellulose phthalate HPMCP)是 HPMC 的酞酸半酯,根据规格不同,其含有甲氧基、羟丙氧基和羧苯甲酰基百分比见表4-6。

表 4-6 国外二种型号的HPMCP的取代基百分含量

取代基	型 号	
	HPMCP 220824	HPMCP 200731
$-\text{OCH}_3$	20~24	13~22
$-\text{OCH}_2\text{CHOHCH}_3$	6~10	5~9
$-\text{OCOC}_6\text{H}_4\text{COOH}$	21~27	27~35

它的型号命名是在 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,后面两位数表示酞酰基。HPMCP 的分子量在2~12万。它的主链化学结构式见图4-9。

HPMCP 是以 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

HPMCP 不溶于水,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(1/1w/w),在 pH 为5.0~5.8以上的缓冲液中能溶解。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竟高达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%。膜透过性:HPMCP 220824为 $246\text{ g/m}^2\cdot\text{d}$; HPMCP 200731为 $213\text{ g/m}^2\cdot\text{d}$ 。HPMCP 的软化点为200~210℃。HPMCP 220824的抗拉强度为 7.71 kg/m^2 ,

伸长率为 6.1%；HPMCP 200731 的抗拉强度为 7.9kg/m²，伸长率为 5.6%。

3. 应用

HPMCP 是新型的性能优良的薄膜包衣材料，口服应用安全无毒，用量大约是片重的 5%~10%，它能在小肠上端快速溶解，也可用于制备缓释药物的颗粒，已先后于 1981 年及 1985 年收载入日本和美国的药典性文件，西方很多国家已竞相仿制成功并被批准应用，我国正在研制中。

(二) 醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯

1. 来源与制法

醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯 (hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate, HPMCAS) 是 HPMC 的醋酸和琥珀酸混合酯，是最新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 也已批准使用。它的结构式见图 4-9。

日本信越化学公司开发的 HPMCAS，商品名 AQOAT，平均分子量 2.5 万~7.4 万，它的主要型号见表 4-7。

表 4-7 不同型号的 HPMCAS 各取代基的百分含量

取代基	型 号		
	AS-LF	AS-MF	AS-HF
-OCH ₃	20.0~24.0	21.0~25.0	22.0~26.0
-OCH ₂ CH(OH)CH ₃	5.0~9.9	5.0~9.0	6.0~10.0
-OCOCH ₃	5.0~9.0	7.0~11.0	10.0~14.0
-OCOCH ₂ CH ₂ COOH	14.0~18.0	10.0~14.0	4.0~8.0

HPMCAS 是以 HPMC 为原料，与醋酐、琥珀酸酯化而得，产物经洗净、干燥并粉碎成粉状。

2. 性质

HPMCAS 为白色至黄白色平均粒径在 10μm 以下的粉末，无味，有醋酸异臭。HPMCAS 溶于氢氧化钠、碳酸钠试液，易溶于丙酮，二氯甲烷/乙醇 (1:1) 混合液，不溶于水、乙醇和乙醚。HPMCAS 在 pH5.5~7.1 缓冲液中，溶解时间大都在 10min 以内，最长不超过 30min。但表 4-7 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/cm²，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 (热分析曲线见图 4-10)。

HPMCAS 的稳定性较 CAP 和 HPMCP 优，45℃ 3 个月放置，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，乙酰基和琥珀基含量略有下降 (下降 0.1%~1.6%)。故宜防潮贮藏。

3. 应用

HPMCAS 为 70 年代开发, 近年才被工业发达国家有关部门批准应用的片剂肠溶包衣材料、缓释性包衣材料和薄膜包衣材料, 其粒度在 $5\mu\text{m}$ 以下者也可作水分散体用于包衣。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, 是我国极待开发的辅料品种。

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, 口服后 120 小时大部由粪便排出, $0.2\% \sim 3.6\%$ 由尿中回收。

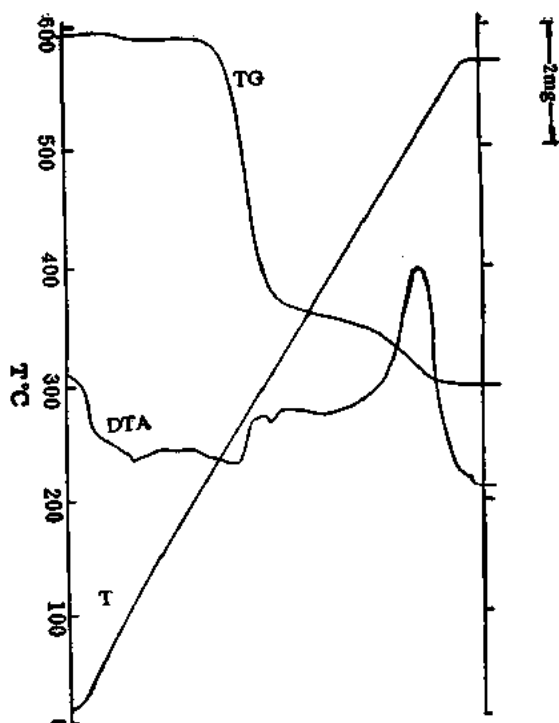


图 4-10 HPMCAS 的热重和差热分析曲线
试验条件: 样品重: 10mg , 升温速度: $10^\circ\text{C}/\text{min}$ 气体, 空气温度: $20 \sim 600^\circ\text{C}$; TG—热重曲线; DTA—差热曲线; T—温度($^\circ\text{C}$)

第三节 其它天然药用高分子材料

一、阿拉伯胶

(一) 来源与制法

阿拉伯胶 (acacia) 系 *Acacia Senegale* (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。阿拉伯胶主要成分为阿拉伯酸的钙盐、镁盐、钾盐的混合物 (约含 80%), 徐徐水解阿拉伯酸可得 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、砂粒和其它颗粒状异物, 然后研磨、过筛, 混和, 分成不同规格。阿拉伯胶的分子量在 $2.0 \times 10^5 \sim 3.0 \times 10^5$ 。

(二) 性质

阿拉伯胶呈圆球颗粒状、片状或粉状, 外表白色或黄白色, 半透明, 易碎, 折断面有玻璃般光泽。阿拉伯胶比其它天然胶来说, 它的水溶解度最大, 在 25°C 时, 它的浓度可达 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粘稠性和粘着性。阿拉伯胶加酸可生成阿拉伯酸, 它的水溶液的 pH 在 $2.2 \sim 2.7$ 之间, 比阿拉伯胶有更高的粘度, 但作为乳化剂远不及阿拉伯胶稳定。阿拉伯胶溶液的粘度视材料来源、pH 和盐量而不同。pH 及氯化钠的浓度对阿拉伯胶溶液的浓度有显著的影响, 见图 4-11。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, 从而影响它的粘度, 如在 pH2.5 以下 (羧酸处于非解离态), 在 pH10 以上 (钠离子的增加, 对羧酸起到屏蔽作用, 分子呈折叠形), 粘度显著下降。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, 粘度增加。酸碱度及氯化钠对阿拉伯胶的粘度的影响见图 4-11。

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 $6.3 \times 10^{-2} \text{N/m}$ 。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)。5% 水溶液的 pH 为 4.5~5.0, 在 pH2~10 时稳定性良好。溶液易霉变。

阿拉伯胶水含量在 25℃ 时, 约为 13%~15%。相对湿度在 70% 以上时, 能吸收大量水分。

(三) 应用

阿拉伯胶作为药剂辅料历史悠久, 口服安全无毒, 但不宜作注射用。常用作乳化剂、增稠剂、助悬剂、粘合剂和保护胶体。

二、明胶

(一) 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、动物皮和腱骨) 和硬骨组织, 胶原蛋白含有 18 种氨基酸 (甘氨酸、脯氨酸, 羟脯氨酸, 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, 异白氨酸等), 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: 异常高含量的脯氨酸, 羟脯氨酸和甘氨酸, 很少量的蛋氨酸。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, 分子量约为 3.0×10^6 , 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, 能断裂生成分子量较小的明胶, 明胶的分子量在 $1.5 \times 10^4 \sim 2.5 \times 10^4$ 之间。

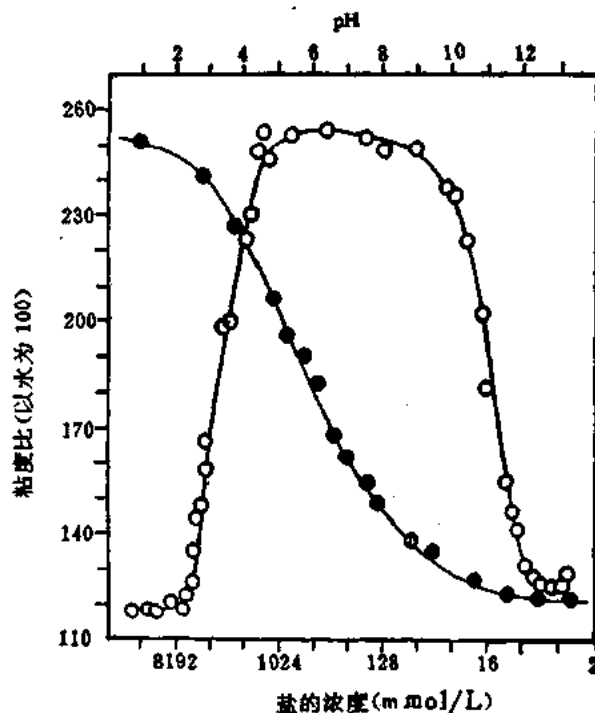


图 4-11 pH(○)及盐浓度(●)对阿拉伯胶水溶液粘度的影响

药用明胶按制法分，有酸法明胶 (gelatin A) 和碱法明胶 (gelatin B)，其制法分述如下：

(1) 酸法：酸法明胶，发源于美国，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：将原料浸渍于酸液（浓度不超过 5% 的盐酸、硫酸和磷酸），在 15~20℃ 消化至完全胀开（约 24~48h），再用水将胀化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，许多非胶原蛋白和粘蛋白在 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 pH9，这是在酸性条件下，胶原中的谷氨酸、天门冬氨酸的酰胺基团耐水解的原因。

(2) 碱法：把原料浸泡在 15~20℃ 的氢氧化钙中 1~3 个月，许多杂质如蛋白质类粘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。经长时间碱法处理而产生的明胶，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 pH4.8~5.2。

上述 2 种处理的明胶热水提取液，再经过滤，蒸发，浓缩（SO₂ 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 SO₂，少量的十二烷基磺酸钠及抑菌剂。

(二) 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。

1. 溶胀和溶解

明胶遇冷水会溶胀，投入水中 2 小时，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。明胶水溶液中分子存在 2 种可逆变化的构型：

溶胶形式 A \rightleftharpoons 凝胶形式 B

溶胶形式 A 存在于较高的温度（35℃）以上。在 15~35℃ 的范围内，2 种形式的明胶分子成平衡状态共存。

明胶分子与其它蛋白质一样，在不同 pH 溶液中，可为正离子、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 值范围内都易溶于水，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，正因为这样，不同类型的明胶可相互作为沉淀剂。这种共凝聚作用在工艺上最重要的用途，就是制备微型胶囊。

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、二甲基亚砷、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、氯仿、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 10%~15%，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，一般都须加入甘油或其它多元醇作为增

塑剂。

2. 凝胶

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%，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粘度，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，粘度也愈高，药典的凝冻浓度只是最低限度指标。美国 NF 以勃卢姆凝胶浓度 (bloom strength) 来表示。它是在 bloom 冻力计上用直径 12.7mm 的平底柱塞压入明胶凝胶表面 4mm 所需的重量。重量是以流出的铅丸计，称出来的铅丸总重就是最相近的克数，把这个重量表示试样的“克勃卢姆”或“勃卢姆值”。商品明胶一般勃卢姆强度为 90~300g。使用多大强度的明胶要权衡药典要求及经济的原则而定。

3. 粘度

明胶溶液具有很高的粘度，它在室温下容易形成网状结构，妨碍流动，因而粘度增加。明胶分子量愈大，分子链愈长，则愈有利于形成网状结构，粘度也愈大。中国药典明胶的粘度测定项是以一种相对值来反映其质量。

4. 稳定性

明胶室温下在干燥状态比较稳定，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分子量较小的片断，粘度下降，失去凝胶能力，65℃以上解聚作用加快，热至 80℃持续 1 小时后，凝胶冻力将减少 50%，分子量越小，分解越快。明胶对酶的作用很敏感。

(三) 应用

由于明胶的凝胶具有热可逆性，冷却时凝固，加热时熔化，这一特性使其大量应用于制药工业和食品工业。在制剂生产中，最主要的用途是作为硬胶囊和软胶囊的囊材，成品胶囊在物理性质上的差异与采用的明胶类型的关系不大。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。此外常用作栓剂的基质，片剂的粘合剂和微型胶囊的囊材等。

三、瓜尔豆胶

(一) 来源与制法

瓜尔豆胶，又称愈创树胶 (guar gum)，是原产印度的一年生豆科植物瓜尔豆 (*Cyamopsis Tetragonolobus*) 种子中提取的多糖胶质，瓜尔豆种子形如大豆，是原产地的一种饲料作物，现在美国等地为提取瓜尔豆胶而将瓜尔豆作为工艺作物栽培，我国云南等地也已引种成功。

瓜尔豆胶是半乳甘露聚糖 (galactomannan)，主链是 β -1,4 甙键结合吡喃甘露糖，

每间隔一个甘露糖有一个以 α -1, 6 甙键相结合的 α -D 吡喃半乳糖。半乳糖与甘露糖之比为 1:2。分子量为 $2.2 \times 10^5 \sim 3.0 \times 10^5$ 。

瓜尔豆胶的制法是：将瓜尔豆用硫酸或水浸泡后，磨碎，除去种皮和胚芽，所得胚乳干燥即是。研磨法不同，胶的粒径不同。

(二) 性质

瓜尔豆胶为白色或淡黄色粉末，易溶于冷水和热水，不溶于油脂和烃类。有极强的溶胀保湿性，它的水溶液在 pH1~10.5 时稳定，1% 溶液的粘度范围在 2.0~22.5 Pa·s 在 pH7.5~9.0 时，水合作用最好，在水合溶液中加入少量硼酸钠，会产生粘结性凝胶。瓜尔豆胶比淀粉有 5~8 倍的增稠性，细粉置室温的水中需 2~4 小时才达最大粘度。

(三) 应用

瓜尔豆胶已载入 NF，并可作为食品添加剂，口服安全无害。药物制剂中可作为粘合剂、崩解剂、增稠剂、保护胶体，乳剂的稳定剂，应用量为 1%~10%。

四、壳多糖和脱乙酰壳多糖

(一) 来源与制法

壳多糖(chitin)来源于昆虫、甲壳类(虾、蟹)等动物的外骨骼，甲壳主要由壳多糖和碳酸钙所组成，在虾壳等软壳中含壳多糖 15%~30% 和碳酸钙 34%~40%，蟹壳等硬壳中含壳多糖 15%~20% 和碳酸钙 75%，一些霉菌的细胞壁也含有壳多糖。壳多糖是 N-乙酰-氨基葡萄糖以 β -1, 4 甙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 ($\text{CH}_3\text{CONH}-$) 构成 β -1, 4 结合 N-乙酰-氨基葡萄糖聚合物。壳多糖的分子量在 100 万~200 万，经提取后分子量大幅度下降。壳多糖的结构式见图 4-12。脱乙酰壳多糖(chitosan)是壳多糖在碱性条件下，脱乙酰基后的水解产物，分子量在 30 万~60 万。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。

(1) 壳多糖的制法：将甲壳清洗干净，烘干，粉碎，以过量的 2mol HCl 溶液反应 4~5 小时，过滤，再以 2mol HCl 溶液

在 0℃ 左右处理 12~24 小时，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 3~4 小时，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，最后以适量无水乙醇洗涤，减压干燥，可得白色固体。

(2) 脱乙酰壳多糖的制法：热的浓碱溶液与壳多糖作用，分子上的乙酰基会慢慢脱掉生成脱乙酰壳多糖。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 1 小时。反应后，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，部分糖甙键会发生水解而导致分子量降低，为了避免

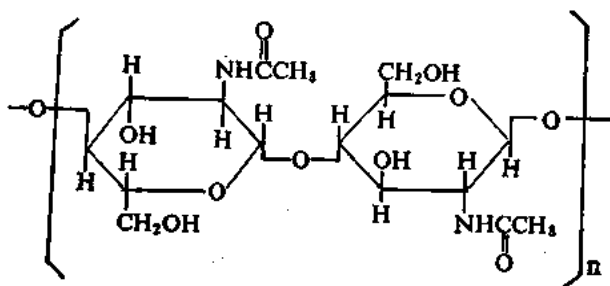


图 4-12 壳多糖的化学结构式

大分子被破坏,可加硼氢化钠(1%)溶液或通氮等。

(二) 性质

壳多糖是一种白色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、乙醚等有机溶媒,溶于无水甲酸,浓无机酸。这是由于壳多糖分子中有乙酰胺基存在,分子间形成很强的氢键,壳多糖在水及有机溶剂的这种难溶性质,限制了它的充分利用。但壳多糖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4-8。

表 4-8 壳多糖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	醇 酸
CH ₂ Cl ₂	×	△	○	×
CHCl ₃	×	×	○	
CCl ₄	×	×	△	
ClCH ₂ CH ₂ Cl		×	○	
ClCH ₂ CH ₂ OH			×	
ClCH ₂ CHCl ₂			△	

○: 24小时内能溶; △: 溶胀,几天内能溶; ×: 不溶

壳多糖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壳多糖;与氯乙酸反应能生成羧甲基壳多糖等衍生物,壳多糖能被溶菌酶、壳多糖酶水解。

脱乙酰壳多糖溶于有机溶剂,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;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。它的水溶液粘度与分子量、溶液pH及离子种类有关。它的1%水溶液粘度在100~1 Pa·s不等。pH低时,脱乙酰壳多糖从链状向球形变化,粘度变小。脱乙酰壳多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。脱乙酰壳多糖吸湿性很强,仅次于甘油,比聚乙二醇、山梨醇为高。脱乙酰壳多糖粉末置密闭器中,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,平均分子量下降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。

(三) 应用

壳多糖和脱乙酰壳多糖是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,相信不久将得到各国卫生部门的批准。壳多糖和脱乙酰壳多糖口服安全无毒。脱乙酰壳多糖的小鼠口服LD₅₀>10g/kg,小鼠皮下LD₅₀>10g/kg,腹腔LD₅₀为5.2g/kg。无皮肤刺激性和眼粘膜刺激性,与人体有很好的相容性。文献中已报道的在药剂学中的应用有: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;作为植入剂的载体,在体内具有可降解性;控释制剂的赋形剂和控释膜材料;微囊和微球的囊材;

抗癌药物的复合物，并且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的优异性能和多种用途，已为工业界所瞩目。

参 考 文 献

- (1) Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. 3ed vol 1~24. New York, Wiley. 1978.
- (2) Radley, J. A. Industrial Uses of Starch and its Derivatives. London, Applied Science Publishers LTD. 1976.
- (3) 洪鑫编著. 有机化学. 人民卫生出版社. 1986.
- (4) Chalmers L. Manufacturing Chemists. 1968, 23.
- (5) The National Formulary. 17ed. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. 1990.
- (6) Swarbrick J. et al. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology vol 2 New York, Marcel Dekker Inc. 1990.
- (7) 卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典二部. 1990.
- (8) 日本公定书协会. 第十一改正日本薬局方解説書第一、二部(日), 东京: 廣川书店. 1986.
- (9) 日本国厚生省薬務局审查第二课. Japanese Standards of Pharmaceutical Ingredients (日). 1989.
- (10) Soc. of Chem. Ind. The Chemistry and Rheology of Water Soluble Gum and Colloids. London. 1966.
- (11) Ward, AG. et al. The Science and Technology of Gelatin, New York, Academic Press, Inc. 1977.
- (12) Hoyt, JW. J. Polym Sci. part B, 1966, 714.

第五章 合成药用高分子材料

合成高分子在医药用材料中占有很大比例,它们在各类药物制剂中均有广泛的应用,例如丙烯酸树脂是常用的薄膜包衣材料,卡波沫(丙烯酸-烯丙基蔗糖共聚物)是常用的凝胶基质等。随着药物控释系统和靶向给药系统等新型药物制剂的研究和生产,合成药用高分子材料的应用有进一步的发展,出现了象聚乳酸、硅橡胶、乙烯-醋酸乙烯共聚物等新品种。

合成药用高分子材料大多有其明确的化学结构和分子量,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,必须更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。此外,某些合成材料的生产条件较苛刻、制备过程较复杂以及价格偏高,需要改进以便推广应用。

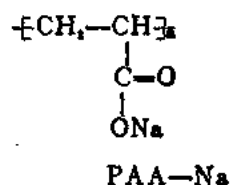
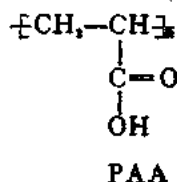
本章以下各节根据聚药用单体类型分别介绍一些常用的合成药用高分子材料品种。

第一节 丙烯酸类均聚物和共聚物

一、聚丙烯酸和聚丙烯酸钠

(一) 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, PAA-Na),二者都是水溶性的聚电解质。它们的化学结构式如下:



丙烯酸单体易溶于水,在光、热或过氧化物等条件下迅速聚合并伴有大量的热生成。聚丙烯酸的聚合反应一般在50~100℃的水溶液中进行,以过硫酸钾、过硫酸铵或过氧化氢为引发剂。温度控制在50℃并控制单体加入的速度,可以合成分子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够调节聚合物的链长。升高反应温度以及提高单体和引发剂的浓度均使聚合物分子量减小。在100℃和高浓度单体及引发剂的水溶液中,生成的聚丙烯酸分子量仅在1万左右。

在水中聚合得到的聚丙烯酸水溶液经蒸干水分后即得固态块状聚丙烯酸。如果改用苯为溶剂,用过氧化苯甲酰(BPO)引发丙烯酸聚合,聚丙烯酸在苯中不溶而析出,过滤和干燥后即得聚丙烯酸固体粉末。

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，聚合物的分子量也不同。

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。

(二) 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°C ，随着分子中羧基被中和， T_g 逐渐升高。聚丙烯酸钠的 T_g 达 251°C 。聚丙烯酸及聚丙烯酸钠的性质与结构上的羧基的解离性和反应性有很重要的关系。

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 ($\text{pK}_a=4.75$)。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）或一价离子盐时，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. 粘性和流变性

影响聚合物溶解度的各种因素也影响聚合物溶液的粘度。溶解度越高，粘度也越大。在低 pH 和盐溶液中，聚合物的粘性均减小。升高溶液温度亦有类似影响。

与其它水溶性聚电解质分子相类似，在测定聚丙烯酸水溶液的粘度时，表现出明显的聚电解质效应，即溶液的比浓粘度 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粘度显著下降，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

聚丙烯酸可以被氢氧化钠中和，也可以被氨水、三乙醇胺、三乙胺等弱碱性物质中和。多价金属的碱中和聚丙烯酸生成不溶性盐。

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。有报道，在常温下，聚丙烯酸亦能与一些含醚氧原子的水溶性高分子结合生成不溶性络合物。

在 150°C 以上干燥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，同时在分子间缓慢缩合形成交联异丁酐类聚合物。当温度提高至 300°C 左右，上述聚合物结构

进一步缩合成环酮，逸出 CO_2 并逐渐分解。聚丙烯酸钠有较好的耐热性。

(三) 应用

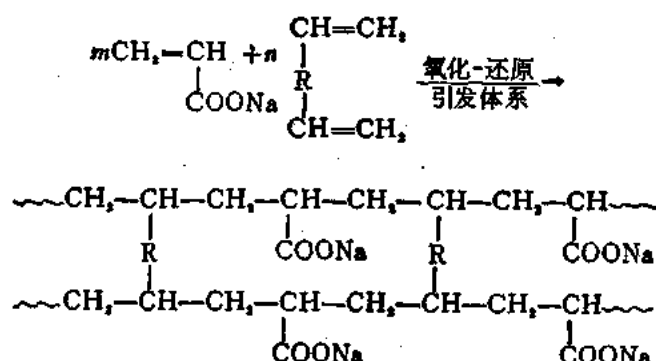
聚丙烯酸和聚丙烯酸钠主要在软膏、霜剂、搽剂、巴布剂等外用药剂及化妆品中用作基质、增稠剂、分散剂、增粘剂。在许多面粉发酵食品中用作保鲜剂、粘合剂等。常用聚丙烯酸钠或有机胺中和之聚丙烯酸，分子量在 $2.0 \times 10^4 \sim 6.6 \times 10^4$ 范围内，常用量视用途不同约在 0.5%~3%。作为食品添加剂用量不超过 0.2%。使用时应注意聚合物粉末的均匀分散。

聚丙烯酸和聚丙烯酸钠本身无毒，但应控制残余单体量在 1% 以下，低聚物量在 5% 以下以及无游离碱存在。

二、交联聚丙烯酸钠

(一) 化学结构和制备

交联聚丙烯酸钠 (sodium cross-linked polyacrylate) 是以丙烯酸钠为单体，在水溶性氧化-还原引发体系 and 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。聚合产物是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。

(二) 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，表现密度 $0.6 \sim 0.8 \text{ g/cm}^3$ 、粒径 $38 \sim 200 \mu\text{m}$ 的 SDL-400 在 90 秒内吸水量为自重的 300~800 倍。

交联聚丙烯酸钠的吸水机理与其聚电解质性质有关而非一般的毛细管现象。在交联的网络结构内，羧酸基团仍可吸引与之配对的移动离子和水分子 (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。

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的解离，树脂的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 120 秒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。

(三) 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。

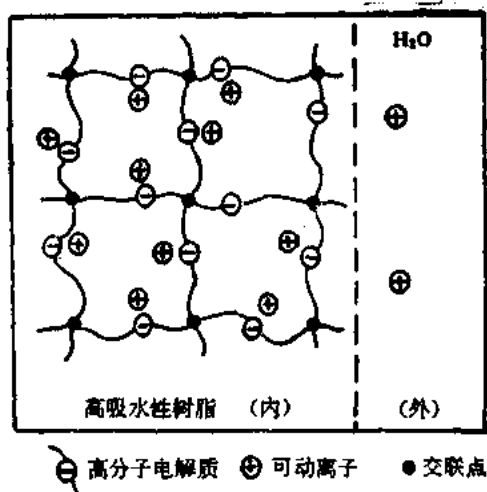
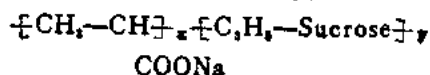


图 5-1 高吸水性树脂的离子网络

三、卡波沫（丙烯酸-烯丙基蔗糖共聚物）

(一) 化学结构和制备

卡波沫 (Carbomer) 是美、英等国家药典收载的药用高分子辅料之一。系由丙烯酸与烯丙基蔗糖共聚而成，后者分子中的多个羟基在共聚的同时在大分子间发生交联。卡波沫的确切化学结构未见公开，分子式一般写为



其中丙烯酸羧基团含量约为56%~68%，参与共聚的烯丙基蔗糖用量仅约0.75%~2%，故交联度并不高。

美国 Goodrich 化学公司是最早生产卡波沫的厂家，其产品名为卡波普 (Carbopol)，有 Carbopol 940, Carbopol 934, Carbopol 941 等不同分子量的规格品种。国内已有药用级和化妆品级的类似品种，按粘度大小分为3级，分子量为 4×10^6 , 3×10^6 , 1×10^6 ，分别与上述卡波普规格相对应。

(二) 性质

卡波沫是一种引湿性很强的白色松散粉末。由于分子中存在大量的羧基团，本品与聚丙烯酸有非常相似的物理性质和化学性质，同时，在结构中微弱的交联键又使之与交联聚丙烯酸钠具有相似的吸水现象。卡波沫可以在水中迅速溶胀，但不溶解。当用碱中和时，卡波沫在水、醇和甘油中逐渐溶解，在低浓度时形成澄清溶液，在浓度较大时形成半透明状的凝胶，凝胶具有一定的强度和弹性。

卡波沫分子结构中的羧基团使其水分散液呈酸性，1%水分散液的pH值约3.11，粘性较低。当用碱中和时，随大分子逐渐溶解，粘度也随之升高，在pH6~11有最大粘度或稠度。中和使用的碱以及卡波沫的浓度不同，其溶液中和曲线及粘度变化曲线会有所区别。图5-2是Carbopol 941在用三乙醇胺中和时的pH值变化和粘度变化。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400mg。由于卡波沫凝胶显著的塑性流变性质，在高切变速率条件下，凝胶中和时表现的粘性也比在低切变速率

条件下低得多。

分子量不同的卡波普水凝胶的流变性有所区别。分子量较高的 Carbopol 940 在1%~10%浓度范围内以及高切变速率下,无论中和与否,均呈现类似的塑性流动,没有明显的滞后回线和突变点(spur point) (图5-3A);而在相同条件下,分子量较低的 Carbopol 941 凝胶虽然呈现相同的塑性流动行为,但在未中和时,表现出明显的滞后回线和突变点,并且随凝胶浓度增加有较大增加;在中和后,虽然凝胶的滞后回线不明显,但仍存在着突变转折(图5-3B)。

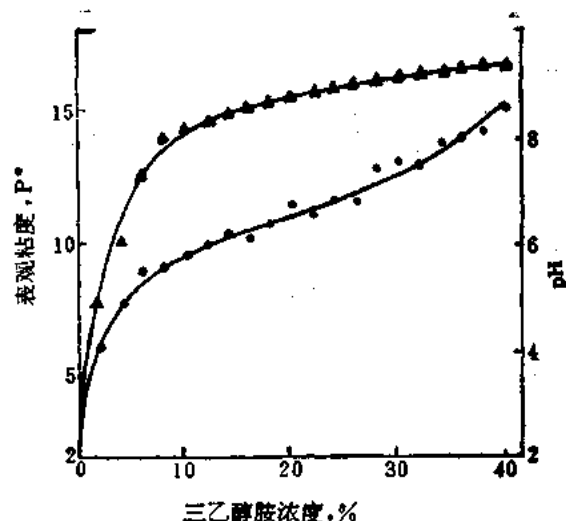


图 5-2 高切变速率下Carbopol 941 的表现粘度(●)和中和曲线(▲)

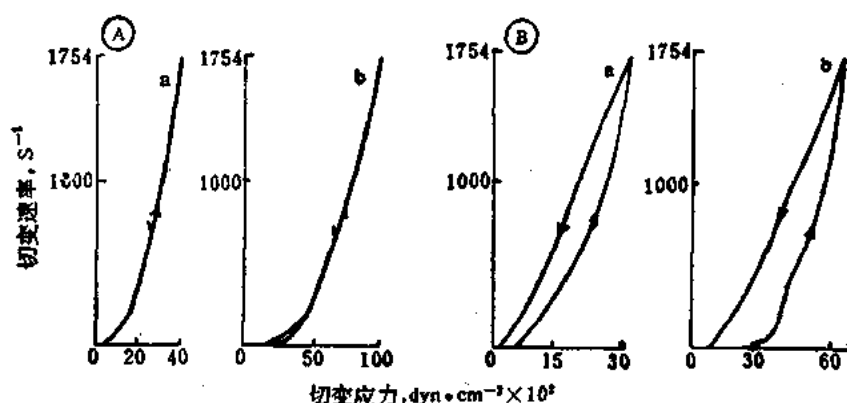


图 5-3 未经中和的Carbopol 940(A)和 Carbopol 941(B)在高切变速率下的流动曲线
a—3%; b—5%

与聚丙烯酸相似,盐类电解质可使卡波沫溶液和凝胶的粘性下降;碱土金属离子以及阳离子聚合物等均可与之结合成不溶性盐,强酸亦可使卡波沫损失粘性。

(三) 应用

卡波沫在制剂中有广泛应用。高分子量者适合用作软膏、霜剂或植入剂的亲水性凝胶基质(常用量0.5%~2%);中等分子量的卡波沫适合用作助悬剂(常用量0.5%~1%)或辅助乳化剂(常用量0.1%~0.5%);低分子量卡波沫则用于内服或外用液体药剂的增粘。

卡波沫宜中和后使用。中和后的聚合物凝胶即使反复热压灭菌亦不被破坏。在长时间贮存后,粘性略有增加,但未中和的凝胶以及在光照下贮存的凝胶粘性会有很大损失。许多防腐剂可能破坏凝胶,一般用5%~10%乙醇或0.1%三氯叔丁醇为宜。

近年来常利用卡波沫制备粘膜粘附剂以达到缓慢释药的效果,聚合物大分子链可以与粘膜糖蛋白大分子相互缠绕而维持长时间粘附作用。在与一些水溶性纤维素衍生物配伍使用时有更好的效果。

* $1P=0.1Pa\cdot s$

卡波沫无毒 ($LD_{50} > 5g/kg$, 大鼠, 口服), 对皮肤无刺激性, 但对眼粘膜有严重刺激, 故眼用制剂宜慎用。

四、丙烯酸树脂 (甲基丙烯酸 (酯) 共聚物)

(一) 化学结构和制备

1. 化学结构

通常, 把甲基丙烯酸共聚物 (methacrylic acid copolymer) 和甲基丙烯酸酯共聚物 (polymethacrylates) 等在药剂中常用的薄膜包衣材料统称为丙烯酸树脂 (acrylic acid resin)。这类材料实际上是甲基丙烯酸酯、丙烯酸酯、甲基丙烯酸等单体按不同比例共聚而成的一大类聚合物, 其中数种甲基丙烯酸共聚物已收载于美国药典。表 5-1 和

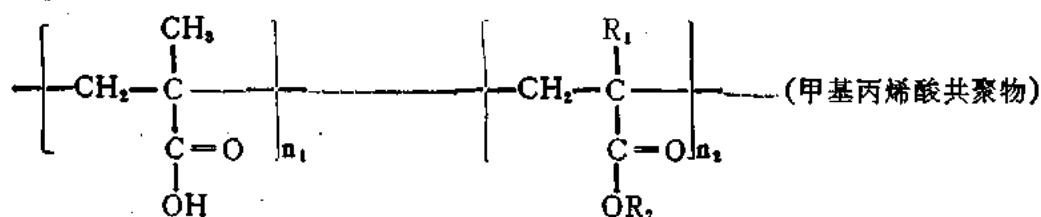
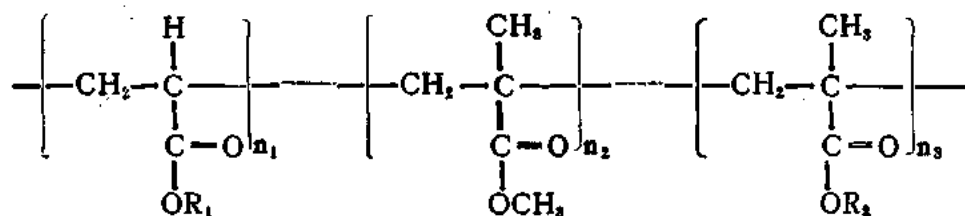


表 5-1 甲基丙烯酸共聚物

共聚单体 ($n_1:n_2$)	M_w	R_1	R_2	国产树脂品名	德国树脂 (Rohm 药厂) 品名
甲基丙烯酸-丙烯酸丁酯 (1:1)	2.5×10^5	H	C_4H_9	肠溶型 I 号丙烯酸 树脂乳胶液	Eudragit L30D ^a
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
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	Eudragit St100

a. 甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物



(甲基丙烯酸酯共聚物)

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	国产树脂品名	德国树脂 (Rohm 药厂) 品名
丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸甲酯 (2:1:0)	800000	C_4H_9	/	胃溶型丙烯酸树脂 乳胶液	Eudragit E30D ^a
丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸甲酯 -甲基丙烯酸二甲胺基乙酯 ^a	150000	C_4H_9	$C_2H_5N(CH_3)_2$	胃溶型 IV 号丙烯酸 树脂	Eudragit E100 ^a
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)	150000	C_2H_5	$C_2H_5N(CH_3)_3^+Cl^-$	高渗透型丙烯酸 树脂 ^b	Eudragit RL100
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)	150000	C_2H_5	$C_2H_5N(CH_3)_3^+Cl^-$	低渗透型丙烯酸 树脂 ^b	Eudragit RS100

a. 配比不详; b. 国产品种在研制中; c. 含丙烯酸乙酯的甲基丙烯酸甲酯共聚物

表 5-2 分别列出了目前国内外生产的药用丙烯酸树脂的化学结构和相应牌号。

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，反应中有大量的热放出。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。

(1) 乳液聚合 各种丙烯酸树脂乳胶液均采用乳液聚合制备。例如，胃崩型丙烯酸树脂乳胶液的生产过程是，将部分蒸馏水加入反应锅内，在搅拌下加入定量的1.4%十二烷基磺酸钠溶液和确定比例的共聚单体，加热至60℃，投入计算量0.36%过硫酸钾溶液，继续加热直至出现聚合热，及时冷却并维持温度在90~95℃反应60分钟，冷却至室温，调节水量成规定浓度（通常固含量为30%）即得。

丙烯酸树脂乳胶液是一种低粘度的乳白色液体，共聚物平均粒径大小约为50~200 nm，可以与水任意混合，但遇电解质，含盐色素、某些有机溶剂（除丙酮、氯仿等外）或pH值改变时均会引起不同程度的凝结，强烈振摇，过冷过热亦易产生乳胶粒附聚。

乳胶液可经喷雾干燥获得微粉化（1~10μm）的白色粉末。该种微粉可在水中重新分散，亦可用溶剂溶解后使用。

(2) 溶液聚合 肠溶型Ⅰ、Ⅲ号树脂和胃溶型Ⅳ号树脂系用本法制备。一般过程是，将共聚单体及引发剂溶解在适宜有机溶剂中，通常选择低毒性的乙醇或乙醇-水溶液，在60~70℃反应即有聚合物生成。在低浓度醇液中，树脂不断沉淀析出；或者在高浓度醇液中，俟反应终止后向反应体系加入足量水稀释使树脂析出。经过滤分离，用水充分浸泡，洗去残余单体和引发剂，烘干粉碎即得。该法生产的树脂系白色条状或颗粒状固体，具有很好的贮存稳定性，适合用有机溶媒溶解成不同浓度使用。

(3) 本体聚合 据报道德国Röhm药厂的渗透型树脂Eudragit RL100和RS100系用这种方法制备。一般过程是，将共聚单体与过氧化物均匀混合，在低温条件下引发聚合。反应中必须迅速消除聚合热，否则易导致丙烯酸酯单体的支化聚合和交联。反应得到的共聚物经热熔后挤压并冷却成约4×2mm大小白色颗粒，残余单体和引发剂可在热熔过程中除去。

该类产品可以溶解后使用，也可以直接在热水中分散成乳胶液使用。据认为，渗透型树脂中的氯化胺基及疏水主链使大分子具有较强的表面活性，在水分散液中作为自乳化剂而形成稳定乳胶液。

(二) 性质

1. 玻璃化转变温度 (T_g)

肠溶型甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物（肠溶型Ⅰ、Ⅲ号树脂）的 T_g 在160℃以上，胃崩型丙烯酸树脂的 T_g 却低至-8℃，渗透型丙烯酸树脂的 T_g 介于二者之间，约在55℃左右。虽然三类树脂均具有良好成膜性，但 T_g 较高的树脂表现显著的刚性，所形成的膜脆性也较大。共聚物之间的这一差异归结于它们的结构特性。完全由甲基丙烯酸及其甲酯单体共聚而成的树脂，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。当共聚物结构中存在丙烯酸酯时，丙烯酸酯的作用如同内增塑剂，链段的运动相对容易，呈现螺旋状结构，破坏了前述的链段的稳定平衡（图5-4），大分子的柔性增强，更容易成膜。丙烯酸酯的碳链越长和不含

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很少量的增塑剂即可用于薄膜衣制备；渗透型树脂一般添加10%以下增塑剂，例如醋酸甘油酯， 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%，常用的增塑剂有醋酸甘油酯、聚乙二醇、蓖麻油、邻苯二甲酸二丁酯以及波洛沙姆，亦可与胃崩型树脂合用。

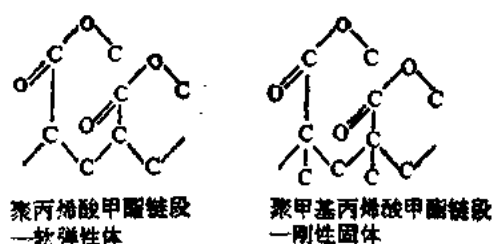


图 5-4 丙烯酸树脂空间位置示意图

2. 最低成膜温度

最低成膜温度 (minimum film-forming temperature, MFT) 指树脂乳液液在加热干燥条件下形成连续性薄膜的温度。在 MFT 以下，聚合物粒子不能发生熔合变形而成膜。在含有丙烯酸酯的树脂中，丙烯酸酯比例越高，MFT 越低。

MFT 太高的树脂不适合药物的薄膜包衣，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 I、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可利于后者的成膜。例如肠溶型 I 号树脂分别与 I 号、III 号树脂等比例混合时，混合物的 MFT 为 32℃ 和 17℃，若在混合物中加入 10% 聚乙二醇 6000，MFT 可进一步下降。胃崩型树脂对肠溶型 I、III 号树脂也有类似效果。

3. 力学性质

总的来说，除胃崩型树脂和肠溶型 I 号树脂外，其它树脂很少能制备成具有一定抗张强度及柔软的独立薄膜。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结合，分子链对药片隙缝的渗透以及包衣液中其它成分的吸附。大分子中酯基碳链越长，大分子聚合度越大，薄膜衣对药片的粘附性就越强，薄膜具有更大的抗张强度和断裂伸长。几种肠溶型树脂薄膜的抗张强度和断裂伸长如表5-3。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。

4. 溶解性

丙烯酸树脂易溶于甲醇、乙醇、异丙醇、丙酮和氯仿等极性有机溶媒，但在水中的溶解性质则取决于树脂结构中的侧链基团和水溶液 pH 值(表5-4)。

肠溶型树脂作为阴离子聚合物，结构中的羧基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，羧基基团解离，卷曲分子伸展而发生溶剂化。溶液 pH 值越高，溶解速度越快。分子中羧基比例越大，需在 pH 值更高的溶液中溶解。肠溶型 I 号树脂分子中的丙烯酸酯结构增加了大分子的柔性，在 pH5.5 即开始溶解。几种肠溶型树脂混合使用，其溶解 pH 值决定于混合比例并介于各自溶解 pH 值之间。

表 5-3 丙烯酸树脂及其混合物的机械性质

	抗张强度(kg/mm ²)	断裂伸长(%)
肠溶型 I 号树脂(含10%PEG6000)	1.0	14
肠溶型 II 号树脂	2.4	1
肠溶型 III 号树脂	5.2	3
肠溶型 I 号树脂/胃崩型树脂(含10%吐温80)		
9/1	2.2	72
8/2	1.7	93
7/3	0.6	290
5/5	1.7	75
3/7	0.7	410
肠溶型 III 号树脂/胃崩型树脂(含10%吐温80)		
3/7	0.2	620

表 5-4 丙烯酸树脂的溶解性

树脂名称	溶解作用基团	溶解pH值
肠溶型 I 号树脂	-COOH	>5.5
肠溶型 II 号树脂	-COOH	>6.0
肠溶型 III 号树脂	-COOH	>7.0
胃崩型树脂	(-OC ₂ H ₅ , -OCH ₃)	不溶
胃溶型树脂	-C ₂ H ₅ N(CH ₃) ₂	1.2~5.0
渗透型树脂	(-C ₂ H ₅ N(CH ₃) ₂ ⁺ Cl ⁻)	不溶

胃崩型树脂和渗透型树脂中的酯基和季胺基在酸性和碱性环境均不解离,故不发生溶解。胃溶型树脂在胃酸环境溶解取决于其叔胺碱性基团。

5. 渗透性

虽然含季胺基团的渗透型树脂在水中不溶,但季胺盐基具有很强的亲水性,使其有一定的水渗透溶胀性质。季胺基团比例越多,渗透性越大,故分为高渗透型和低渗透型两类。二者混合使用,渗透性大小可以调节。

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。

(三) 应用

丙烯酸树脂是一类安全、无毒的药用高分子材料,动物口服半数致死量 LD₅₀ 为 6~28g/kg (小鼠、大鼠和狗),动物慢性毒性试验亦未发现组织及器官的毒性反应。共聚中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半数致死量 LD₅₀ 分别为 7.9, 2.2, 1.02, 7.6g/kg (大鼠,口服),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%。

丙烯酸树脂主要用作片剂、微丸、硬胶囊等的薄膜包衣材料。胃溶型树脂薄膜包衣有利于药品的防潮、避光、掩色和掩味；肠溶型树脂主要用于那些易受胃酸破坏或胃刺激性较大的药物的包衣，也可以作为防水隔离层使用；渗透型树脂主要用于控制药物释放速度，胃崩型树脂亦有类似应用，但在加入水溶性添加剂后亦可作用如胃溶型树脂。

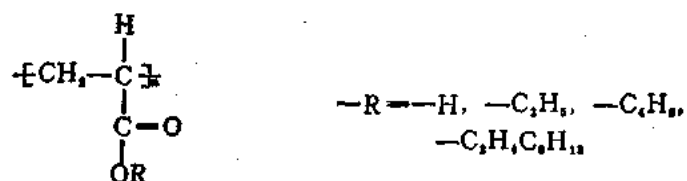
用于薄膜包衣，树脂乳胶液可以直接使用，亦可用水稀释至适宜浓度使用（如10% W/V 固含量）；干燥树脂一般以75% (V/V) 以上乙醇或其它适宜溶剂溶解成3%~6% (W/V) 固含量溶液使用。乳胶液和溶液中均可添加适量滑石粉、钛白粉、糖粉等材料以利衣膜形成。以树脂干品计算，按片剂直径大小，增重量约2~8mg/片。

近年来，丙烯酸树脂亦用于制备微囊，固态分散体以及用作长效膜剂的膜材、缓释片剂粘合剂。

五、压敏粘合剂用丙烯酸类树脂

(一) 化学结构和制备

压敏粘合剂用丙烯酸类树脂简称丙烯酸类压敏胶 (acrylates resin pressure sensitive adhesive, acrylate PSA) 是以丙烯酸高级酯 (碳数4~8) 为主成分，配合其它丙烯酸类单体共聚而制得，常用的单体有丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯以及丙烯酸乙酯、丙烯酸等。化学结构式一般写为：



丙烯酸类压敏胶的合成分为溶液聚合和乳液聚合，但各有多种配方，以下仅介绍其中两例。

1. 溶液聚合

将丙烯酸2-乙基己酯96份与丙烯酸4份，醋酸乙酯248份混合，以过氧化苯甲酰为引发剂，在N₂气流下，55℃缓慢搅拌6小时后加79份醋酸乙酯和适量引发剂，再于60℃保持5小时即得。用适当溶剂稀释至含固量23%左右以适于涂布。

2. 乳液聚合

一种水分散型丙烯酸类压敏胶处方如下：

丙烯酸2-乙基己酯	352.0份
丙烯酸	4.4份
醋酸乙烯酯	83.6份
聚氧乙烯壬基酚(97%氧乙烯单位)	22.4份
醋酸钠	1.0份
亚硫酸氢钠(10%水溶液)	0.9份
过硫酸铵(10%水溶液)	0.45份

将除过硫酸铵以外的所有组分混合并搅拌成均匀乳液，加入过硫酸铵溶液，维持在60~75℃聚合3小时，使反应完成后继续加热1小时即得含固量约46%的压敏胶乳液。

(二) 性质

丙烯酸类压敏胶在常温下有优良的压敏性和粘合性,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。

与橡胶类压敏材料相比,丙烯酸类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,其内聚力较溶剂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的基础材料的影响,因此,要求实现低温短时间的交联,可以添加其它辅助成分的方法,例如前述溶剂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粘合性、粘合力之间保持平衡。

丙烯酸类压敏胶的剥离强度约在 180~1800g/cm,但在低温条件下粘性可能下降。相对而言,对非极性表面的粘贴力也较硅橡胶压敏胶略低。

(三) 应用

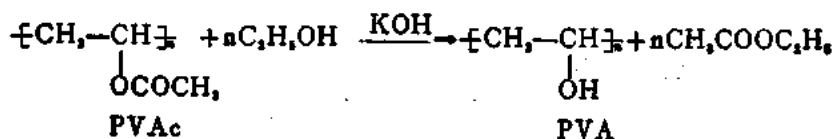
皮肤粘贴制剂用粘胶材料。适度交联的丙烯酸压敏胶亦可用于经皮肤给药系统中控制药物释放速度。

第二节 乙烯基类均聚物和共聚物

一、聚乙烯醇

(一) 化学结构和制备

聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol, PVA) 是一种水溶性聚合物,它并不是由“乙烯醇单体”聚合形成的,因为乙烯醇极不稳定,不存在乙烯醇单体。聚乙烯醇的制备是由聚醋酸乙烯 (polyvinyl acetate, PVAc) 醇解而成,其碱催化醇解反应式如下:



聚醋酸乙烯的醇解也可以用酸催化进行,但以碱催化的醇解产物稳定、易纯化和色泽好。醋酸乙烯的聚合常在甲醇、苯、丙酮、醋酸乙酯等溶液中进行,在以醇为溶剂时,可以在完成聚合后直接醇解,但若醇中含有水分,则醇解中生成大量醋酸盐,需要注意纯化。

聚醋酸乙烯醇解的百分率称为醇解度。美国药典规定药用聚乙烯醇醇解度为85%~89%。中国已有药用级聚乙烯醇生产,规格分别表示为 PVA 04-88, 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,表示方法也各不相同。

(二) 性质

聚乙烯醇是白色或淡黄色的颗粒或粉末,它的物理性质和化学性质与其醇解度和聚合度以及结构中的羟基有很大关系。

1. 溶解性

醇解度 87%~89% 的聚乙烯醇的水溶性最好, 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, 溶解温度越高。醇解度在 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 50% 以下则不再溶于水。

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也能够溶解。例如, 在 120~150℃ 溶于甘油, 但冷后即成冻胶。这类溶剂包括乙二醇、三乙醇胺、二甲基亚砷和低分子量聚乙二醇等。

聚乙烯醇溶于水和醇混合溶剂, 允许加入的醇量与醇解度有关。如图 5-5 所示, 随醇解度下降, 需加入较多的乙醇以帮助溶解。醇解度 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。

2. 水溶液的粘性和混溶性

聚乙烯醇水溶液为非牛顿流体, 粘度随聚乙烯醇浓度增加而急剧上升, 温度升高则粘度下降。在水溶液浓度很低 (<0.5%) 以及低剪切速率下 (<400s⁻¹) 测得聚乙烯醇的特性粘数(η) (L/g) 与其分子量 (M_n) 的关系为:

$$[\eta]_{30^\circ\text{C}} = 6.67 \times 10^{-4} M_n^{0.46}$$

较高浓度 (7%~20%) 的聚乙烯醇溶液, 在 30℃ 以下贮藏过程中粘度逐渐升高温度越低和浓度越高, 这种变化越明显。

高浓度溶液粘度的变化可能由于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。

聚乙烯醇水溶液可以与许多水溶性聚合物混合, 但与西黄蓍胶、阿拉伯胶和海藻酸钠等混合时, 在放置后可能因配比不当而出现分离倾向。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, 但可以与大多数无机酸、氯化物混合。各种盐使聚乙烯醇析出的能力为:

阴离子 $\text{SO}_4^{2-} > \text{CO}_3^{2-} > \text{PO}_4^{3-} > \text{Cl}^-$, NO_3^-

阳离子 $\text{K}^+ > \text{Na}^+ > \text{NH}_4^+ > \text{Li}^+$

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。其它一些多价金属盐为重铬酸盐、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℃) 反复冷冻高聚合度聚乙烯醇水溶液亦可使之形成物理交联的不溶性凝胶。

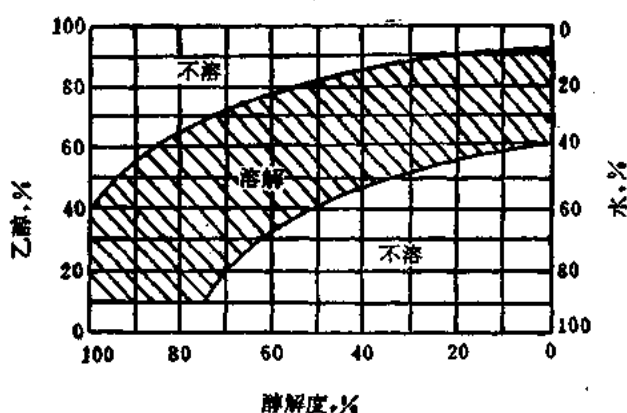


图 5-5 聚乙烯醇在乙醇-水混合物中的溶解度

3. 化学性质

聚乙烯醇是结晶性聚合物，玻璃化温度约 85℃，在 160℃ 开始脱水，220~240℃ 熔融并分解。高温脱水时发生分子内和分子间的醚化反应，同时伴有结晶度的增加和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，大多形成不溶性的交联聚合物。

(三) 应用

聚乙烯醇对眼、皮肤无毒、无刺激，是一种安全的外用辅料。虽然口服聚乙烯醇在胃肠道吸收甚少，长期口服未见肝、肾损害，皮下、肌肉及静脉注射后在体内不分解亦无药理活性，但迄今美国食品和药品管理局 (FDA) 对其作为内用制剂辅料未予明确，也不允许作为食品添加剂。可能是因为聚乙烯醇在体内排泄缓慢，大量蓄积能导致心、肝、肾损害。实验报道大鼠皮下注射 5% 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它病变。

聚乙烯醇是一种很好的水溶性膜剂材料，用 10%~30% 聚乙烯醇水溶液涂布在光洁平板上，俟水分蒸发后即得柔软、韧性的透明薄膜。近年来，利用热交联、反复冷冻以及醛化等手段制备不溶性药膜达到缓释目的研究亦有报道。

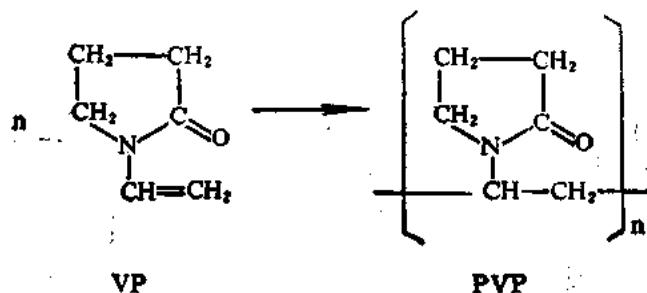
在服用溶液中，聚乙烯醇用作增粘剂，最大用量 10%。在与一些表面活性剂合用时，聚乙烯醇有辅助增溶、乳化作用。常用量 1% 左右。聚乙烯醇亦是人工泪液及角膜镜润湿液的成分之一。

在糊剂、软膏以及面霜、面膜、发定型胶等众多化妆品中，聚乙烯醇具有增稠、增粘及在皮肤、毛发发表面成膜等作用，最大用量 7%。

二、聚维酮(聚乙烯吡咯烷酮)

(一) 化学结构和制备

聚维酮 (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：



聚合用引发剂不同，反应机理也不同。在 BF_3 、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 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, 故贮放时常加入碱、氨或低分子有机胺使之稳定。

聚合方法常采用溶液聚合和悬浮聚合。本体聚合因反应热不易移除, 产品质量欠佳而较少采用。

溶液聚合可在水或甲醇、乙醇等亲水极性溶剂中进行, 反应温度控制在 $35\sim 65^{\circ}\text{C}$, 反应溶液最终固含量为 $20\%\sim 25\%$, 喷雾干燥即得白色粉末状成品。该法生产的聚乙烯吡咯烷酮分子量仅在 $1.0\times 10^4\sim 1.3\times 10^5$ 。

悬浮聚合可以生成分子量高达 $4.5\times 10^6\sim 1.5\times 10^6$ 品, 控制反应条件, 也可以得到 $1.0\times 10^5\sim 2.0\times 10^5$ 的产品。悬浮聚合一般在烃类溶剂中进行, 维持聚合温度 $65\sim 85^{\circ}\text{C}$ 和 N_2 气流条件, 在反应完成后, 加水并升温蒸去有机溶剂, 喷雾干燥余留水溶液即得成品。

(二) 性质

1. 溶解性和粘性

聚乙烯吡咯烷酮易溶于水, 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、酮、氯仿等, 但不溶于醚、烷烃、矿物油、四氯化碳和乙酸乙酯。

浓度在 10% 以下的聚乙烯吡咯烷酮水溶液的粘度很小, 略高于水的粘度, 但随其分子量(USP 以 K 值表示) 增加而升高, 例如 5% PVP K11~14 水溶液相对粘度仅 $1.25\sim 1.37$, 5% PVP K16~18 水溶液相对粘度为 $1.46\sim 1.57$ 。当溶液浓度超过 10% 时, 则粘度增加很快, 分子量越大, 溶液变得越粘稠。聚合物的特性粘数(η) 与聚合度及分子量的关系如图 5-6 所示。

溶剂对聚乙烯吡咯烷酮的粘度有很大影响。例如, 在相同浓度 (2%) 下, 聚乙烯吡咯烷酮的乙醇溶液的运动粘度为 $2\times 10^{-6}\text{m}^2/\text{s}$, 而在丙二醇中为 $66\times 10^{-6}\text{m}^2/\text{s}$, 在丁二醇中为 $101\times 10^{-6}\text{m}^2/\text{s}$, 相互间有很大差异。

聚乙烯吡咯烷酮溶液的粘度在 $\text{pH}4\sim 10$ 范围内几乎不发生变化, 温度的影响也较小。

2. 化学反应性

聚乙烯吡咯烷酮能与大多数无机盐以及许多天然的或合成聚合物、化合物在溶液中混溶, 但是, 也可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、聚丙烯酸以及甲乙醚-马来酸酐共聚物等形成在多种溶媒中均不溶解的复合物, 但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。

聚乙烯吡咯烷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。聚乙烯吡咯烷酮用量越大, 复合物在水中的溶解度亦随之增加。聚乙烯吡咯烷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。

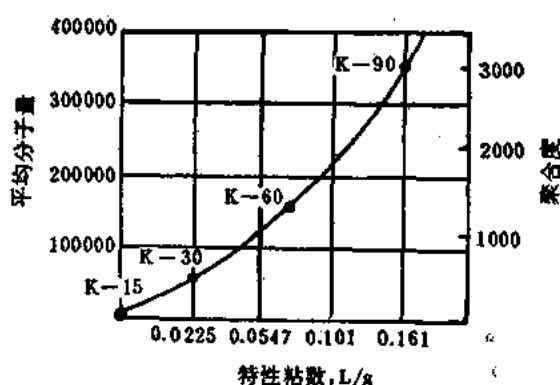


图 5-6 PVP分子量、聚合度和特性粘数之间的关系

在水溶液和固态条件下, 聚乙烯吡咯烷酮均较稳定, 水溶液可耐受 110~130℃ 蒸汽热压灭菌, 但在 150℃ 以上, 聚乙烯吡咯烷酮固体可因失水而变黑同时软化。

(三) 应用

聚乙烯吡咯烷酮是 USP XXII 和 NF (XVII) 等正式收载的药用辅料之一。按规定分子量应在 $1.0 \times 10^4 \sim 7.0 \times 10^5$ 之间, 并且指定以 K 值表示不同分子量的规格类型, K 值的范围在 10~100 之间。

表 5-5 列出了聚乙烯吡咯烷酮分子量与 K 值的对应关系。

表 5-5 聚乙烯吡咯烷酮分子量及其对应 K 值

规格	K 值范围	分子量 (\bar{M}_w)
PVPK15	12~18	2.5×10^4
PVPK25		4.0×10^4
PVPK30	26~35	6.0×10^4
PVPK60	50~62	1.6×10^5
PVPK90	80~100	3.0×10^5

聚乙烯吡咯烷酮安全无毒, 口服半数致死量 $LD_{50} > 10\text{g/kg}$ (大鼠), 长期口服 2 年之久亦未见毒副作用。它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), 分子量小于 2.0×10^4 者容易经肾排泄, 分子量在 6.0×10^4 以上者则主要为肝、肾网状内皮系统吞噬。由于静脉注射偶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, 但这可能与聚乙烯吡咯烷酮本身无关, 而系残留的单体所致。按要求残留单体应控制在 0.2% 以下。

在液体药剂中, 10% 以上的本品有明显的助悬、增稠效果和胶体保护作用; 更高浓度下可延缓可的松、青霉素、胰岛素等的吸收。本品也是眼用溶液的增粘剂和角膜润湿剂。

聚乙烯吡咯烷酮是湿热敏感药物片剂以及质地疏松药物制粒时优良的粘合剂, 尤适合于泡腾片的制备, 常用量在 0.5%~2%。以它为粘合剂的片剂在贮藏期间硬度可能增加, 分子量较高的 PVP 可以延长片剂崩解和溶解时间。

在片剂糖衣胶浆或薄膜包衣液中添加 PVP, 可增加包衣材料对片基的粘着力, 也有助于色素粒子的均匀分散。PVP 溶液亦单独用作片剂隔离层包衣。

聚乙烯吡咯烷酮是涂膜剂的主要材料, 对皮肤有较强粘着力、无刺激性, 常用量 4%~6%, 常与聚乙烯醇合用。出于相同作用, 本品在各类香波、发定型胶、发乳、染发剂等化妆品中有广泛应用。

由于聚乙烯吡咯烷酮极强的亲水性和水溶性而非常适合用作固态分散体载体, 以促进难溶性药物的溶解和吸收, 但聚乙烯吡咯烷酮熔点较高 (275℃), 一般宜采用溶剂法或者共沉淀法而不用熔融法制备分散体, 以减少药物的降解。此外, 聚乙烯吡咯烷酮极易引湿, 在相对湿度 30%, 50% 和 70% 时, 吸湿量分别为 10%, 20% 和 40%, 所以无论其原料或其制品均应干燥密闭贮藏。

三、交联聚维酮(交联聚乙烯吡咯烷酮)

(一) 化学结构和制备

交联聚维酮 (crosspovidone cross-linked polyvinylpyrrolidone,) 系乙烯基吡咯烷酮的高分子量交联物。虽然交联聚维酮系利用乙烯基吡咯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。据认为, 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在 0.1%~1.5%, 而且, 在碱金属氢氧化物存在下, 不用其它引发剂, 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。

(二) 性质

交联聚乙烯吡咯烷酮系白色、流动性良好的粉末或颗粒, 在水、有机溶剂以及强酸、强碱中均不溶, 但在水中迅速溶胀, 溶胀体积增加 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。因为本品不溶于水, 溶胀时不会产生上述水溶性聚合物 (除淀粉外) 溶胀时出现高粘度的凝胶层, 所以其崩解能力相对提高。

交联聚乙烯吡咯烷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, 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 吸水量可达总吸水量的 98.5%。羧甲基淀粉仅 21%, 交联羧甲基纤维素为 28%, 故在相同用量下, 以交联聚乙烯吡咯烷酮为崩解剂的片剂表现出最快的溶出速度。

喷雾干燥的交联聚乙烯吡咯烷酮属无定形结构聚合物, 在外观上是 350~400μm 的多孔颗粒, 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, 也是本品具有良好可压性及流动性的原因。虽然在压制含有本品的片剂时, 随着压片压力加大, 片剂硬度增加, 但崩解时间则很少受压力影响, 崩解速度依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。

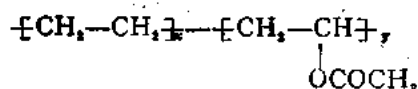
(三) 应用

交联聚维酮系 USP XXII/NF XVII 收载的片剂崩解剂和填充剂、赋型剂, 常用量约 20~80mg/片。它长期口服无毒、无副作用, 不被胃肠道吸收。口服半数致死量 $LD_{50} > 6.8g/kg$ (大鼠)。在食品工业中交联聚维酮亦广泛用作酿酒和酿醋生产的助滤剂。

四、乙烯-醋酸乙烯(酯)共聚物

(一) 化学结构和制备

乙烯-醋酸乙烯共聚物 (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:



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 3 类, 各自

对应的生产方法列于表 5-6。

表 5-6 EVA共聚物的生产方法

聚合实施方法	本体聚合	溶液聚合	乳液聚合
VA含量(%)	5~40	40~70	70~95
分子量	2万~5万	10万~20万	较高
反应温度(℃)	180~280	30~120	0~100
反应压力 (Pa)	$9.8 \times 10^5 \sim 2.9 \times 10^6$	$4.9 \times 10^5 \sim 3.9 \times 10^7$	$1.5 \times 10^6 \sim 9.8 \times 10^6$

(二) 性质

乙烯—醋酸乙烯共聚物材料的性能与其分子量及醋酸乙烯含量有很大关系。随着分子量增加，共聚物的玻璃化温度和机械强度均升高。在分子量相同时，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，材料中醋酸乙烯量下降，则其性质向聚乙烯性质转化。

图 5-7 和图 5-8 说明了共聚物中醋酸乙烯比例对材料结晶度和玻璃化温度的影响。

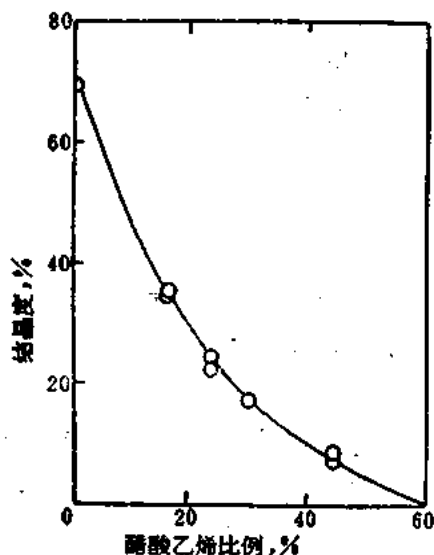


图 5-7 EVA中VA比例与结晶度的关系

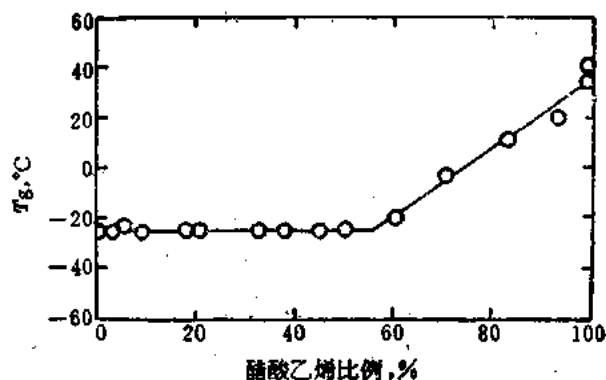


图 5-8 EVA中VA比例与Tg的关系

从图 5-7 和 5-8 可以看出，对于醋酸乙烯比例在约 40% 以内的共聚物，其药物释放速度主要受结晶度的影响，醋酸乙烯比例越大，结晶度越低，释药越快。当醋酸乙烯比例高于 50% 时，虽然结晶度下降，但由于玻璃化温度升高，所以药物的释放速度是二者综合作用的结果。

高醋酸乙烯比例的共聚物溶于二氯甲烷、氯仿等；低比例的共聚物则类似于聚乙烯，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，在加工成制品时，可选择的方法各有不同。

同种共聚物材料在使用不同工艺加工时 也可能影响材料的结晶度和玻璃化温度，

进而影响药物的释放速度。研究表明,采用吹塑工艺制备的膜材具有较高结晶度和相应较低的药物渗透速率常数。在以溶剂法制得的膜材以及溶剂蒸发温度和时间不同,孔隙率和玻璃化转变温度等都各不相同,均改变了药物的释放性质。

乙烯-醋酸乙烯共聚物化学性能稳定,耐强酸和强碱,但强氧化剂可使之变性,长时期高热可使之变色。此外,对油类物质耐受性差,例如,蓖麻油对其有一定的溶蚀作用。

(三) 应用

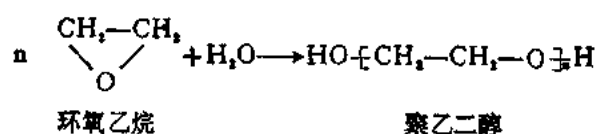
乙烯-醋酸乙烯共聚物无毒,无刺激性。国内对外药用乙烯-醋酸乙烯乳液的毒性研究表明,小鼠半数致死量为 $LD_{50}=1886\text{mg/kg}$,小鼠亚急性试验亦未发现任何异常。以乙烯-醋酸乙烯共聚物制备的长效眼用膜剂,在兔眼内试验亦未见刺激性及不良反应。证明该种材料与机体组织和粘膜的良好相容性,适合制备在皮肤、腔道、眼内及组织内给药的控释系统,如经皮给药制剂、周效眼膜、宫内节育器等。

第三节 环氧乙烷类均聚物和共聚物

一、聚乙二醇

(一) 化学结构和制备

聚乙二醇 (macrogol, polyethylene glycol, PEG) 是用环氧乙烷与水或用乙二醇逐步加成聚合得到的分子量较低的一类水溶性聚醚。反应通式为:



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催化剂较常用。聚合中使用的引发剂可以是水、乙二醇、乙醇或低分子量聚乙二醇,后者适合制备分子量大于 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。该聚合反应在温度 $150\sim 180^\circ\text{C}$ 和压力 $3\sim 4$ 大气压下进行,反应器中需用惰性气体充填空间以防止环氧乙烷与空气形成爆炸性混合物。当反应达到预期分子量,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。

分子量高于 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,但由于分子量大,在物理性质上与聚乙二醇有较大区别,如热塑性好、低吸湿性和高粘度等。习惯上把这类高分子量的均聚物称作聚氧乙烯 (polyoxyethylene, PEO)。与聚乙二醇的合成不同,聚氧乙烯是用环氧乙烷开环聚合制得,采用不同的金属催化剂体系,可得到分子量 $2.5\times 10^4\sim 1.0\times 10^6$ 的产品,主要用于日用化学工业以及少量用于食品工业作为助剂。

(二) 性质

1. 溶解性

聚乙二醇易溶于水和大多数极性溶剂,在脂肪烃、苯以及矿物油等非极性溶剂中不

溶。随着分子量升高，聚乙二醇在极性溶剂中的溶解度逐渐减少。例如液态聚乙二醇（分子量在 600 以下）可以与水任意混溶，而分子量在 2.0×10^4 左右的固态聚乙二醇水溶解度已下降至 50%（表 5-7），在象乙二醇、甘油、二乙二醇等溶剂中已不溶解。温度升

表 5-7 聚乙二醇的一些物理性质

PEG	200	300	400	600	1000	2000	4000	6000
平均分子量	190~210	285~315	380~420	570~630	950~1050	1800~2200	3000~4800	5400~6600
相对密度(g/cm ³)	1.127	1.127	1.128	1.128	1.170	1.211	1.212	1.212
固化点或熔点(℃)	-65	-15~-8	4~8	15~25	37~40	50~54	60~68	55~63
粘度(98.9℃, m ² /s)	4.3×10^{-6}	5.4×10^{-6} ~ 6.4×10^{-6}	6.8×10^{-6} ~ 8.0×10^{-6}	9.9×10^{-6} ~ 11.3×10^{-6}	1.6×10^{-5} ~ 1.9×10^{-5}	3.8×10^{-5} ~ 4.9×10^{-5}	1.10×10^{-4} ~ 1.58×10^{-4}	2.50×10^{-4} ~ 3.90×10^{-4}
水溶解度	完全	完全	完全	完全	~74%	~65%	~62%	~53%
吸湿性(甘油为 100)	~70	~60	~55	~40	~35	低	低	很低
闪点(℃)	179~182	196~224	224~243	246~252	254~266	266	268	271
折光率(n _D ²⁵)	1.459	1.463	1.465	1.467	—	—	—	—

高时，聚乙二醇在溶剂中溶解度增加，即使高分子量者亦能与水任意混溶，在苯中溶解。当温度升高至近沸点时，聚合物中的高分子量部分则可能析出导致溶液混浊或形成胶状沉淀。分子量越高，在加热时就越易观察到这种现象。

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。聚合物分子量越高，浓度越大，昙点就越低，这是大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，分子量低于 2.0×10^4 的聚乙二醇，一般观察不到起浊现象，但若水溶液中含有大量电解质时，由于离子化物质也同时竞争水合分子，会降低昙点。例如，0.5% 聚乙二醇 6000 的水溶液，在溶解有 5% 氯化钠时，加热至 100℃ 也不发生混浊，但当溶解有 10% 氯化钠时，昙点即下降至 86℃；当溶液含 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%。固体聚乙二醇的水合热则为溶解所需热能抵销，观察不到热效应。

2. 吸湿性

较低分子量的聚乙二醇具有很强的吸湿性，随着分子量增大，吸湿性迅速下降（表 5-7），这是因为分子量增大，减少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，即使是分子量较高的聚乙二醇，也会吸收一定量水分，图 5-9 清楚地说明环境相对湿度与聚乙二醇平衡吸湿量之间的关系。将高分子量的固态聚乙二醇与低分子量的液态聚乙二醇配合，可以

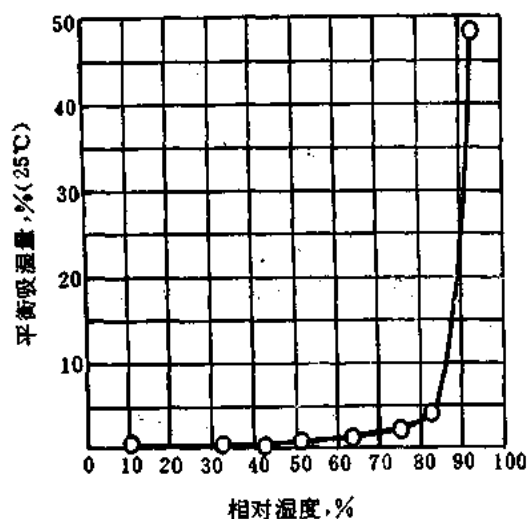


图 5-9 聚乙二醇4000的吸湿曲线

调节或减少后者的吸湿度。

3. 表面活性和粘度

聚乙二醇具有微弱的表面活性。10%液态聚乙二醇水溶液表面张力约 4.4g/m, 10%的固态聚乙二醇水溶液表面张力约 5.5g/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它疏水基团取代后, 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、苅泽等都是低分子量聚乙二醇的这一类衍生物。

聚乙二醇分子量较低其水溶液的粘度不高, 低浓度溶液的粘度几与水相似, 其特性粘度与分子量的关系为:

$$[\eta] = 0.02 + 2 \times 10^{-4} \bar{M}_w \quad (\bar{M}_w = 2.0 \times 10^3 \sim 4.0 \times 10^4) \quad (5-4)$$

随着分子量增高, 聚乙二醇的粘度呈上升趋势(表 5-7), 但分子量在数万内的聚乙二醇的 1%水溶液的粘度仍低于相近分子量和相同浓度的甲基纤维素、羧甲基纤维素、Carbopol 934、海藻酸钠等水溶性聚合物。当分子量达 10 万以上(即高分子量聚氧化乙烯), 则表现出很高粘度, 很容易形成凝胶; 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。

温度和盐、电解质对聚乙二醇溶液粘度的影响不大, 仅在高温和大量盐存在时, 粘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度化合物交联等。

在正常条件下, 聚乙二醇十分稳定, 但在 120℃以上温度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, 这种氧化降解更容易发生。

虽然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相容, 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, 但由于其分子上大量醚氧原子的存在, 聚乙二醇也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效或失活。诸如酚、鞣酸、水杨酸、磺胺等则可使聚乙二醇软化或变色。

(三) 应用

聚乙二醇是中国药典及美、英等许多国家药典收录的药用辅料, 国内已有部分品种生产。聚乙二醇的大鼠口服半数致死量 LD_{50} 分别为: PEG 200: 28.9ml/kg; PEG 400: 43.6g/kg; PEG 4000: 59g/kg; (分次给予); PEG 8000: >50g/kg。PEG 皮肤刺激性亦很低, 但在高浓度时对局部粘膜组织(如直肠)可因其高吸水性产生轻度刺激。产品中残留的乙二醇、二乙二醇和氧乙烯增加其毒性和刺激性, NF 规定其限度分别在 0.25% (乙二醇和二乙二醇总量) 和 0.02% (氧乙烯) 以内。

聚乙二醇在制剂中的应用非常广泛, 主要包括如下几方面:

(1) 注射剂的复合溶媒: 以液态聚乙二醇较常用。最大用量不超过 30% (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混合使用以调节硬度及熔化温度。对直肠粘膜可能有轻度刺激, 分子量越大, 刺激性越强, 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、增粘与增溶，以液态聚乙二醇较多用；

(5) 固态分散体的载体：分子量在 $1.0 \times 10^3 \sim 2.0 \times 10^4$ 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物以加速药物的溶解和吸收。

除上述应用外，聚乙二醇亦是常用的薄膜衣增塑剂、致孔剂、打光剂以及片剂的固态粘合剂、润滑剂等。

二、聚氧化乙烯蓖麻油衍生物

(一) 化学结构和制备

聚氧化乙烯蓖麻油衍生物 (polyoxyethylene castor derivatives) 是由低分子量聚乙二醇、蓖麻醇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，再以一定摩尔量的环氧乙烷混合。在碱催化下环氧乙烷聚合成低分子量聚乙二醇的同时与脂肪酸酯反应，所以最终产物是包括有多种成分的混合物，如聚乙二醇蓖麻醇酸酯、乙氧化甘油三蓖麻醇酸酯以及未反应的蓖麻油和聚乙二醇甘油醚等。在该混合物中，蓖麻醇酸与甘油和聚合二醇组成疏水酯部分，而聚乙二醇甘油醚以及多元醇组成亲水部分。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，例如商品 Cremophor EL 含疏水组分为 83%；Cremophor RH 含疏水组分大约 75%。

在聚氧化乙烯蓖麻油衍生物中氧乙烯链节数 (E.O.) 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。

(二) 性质

3 种主要的聚氧化乙烯蓖麻油衍生物的一些物理性质见表 5-8。

表 5-8 聚氧化乙烯蓖麻油衍生物的一些物理性质

商 品 名	主 要 成 分	E.O.	HLB	熔点(℃, 1%)	皂化值
Cremophor EL	甘油聚乙二醇蓖麻油	35~40	12~14	72.5	65~70
Cremophor RH40	甘油聚乙二醇氢化蓖麻油	40~45	14~16	95.6	50~60
Cremophor RH60	甘油聚乙二醇氢化蓖麻油	60	15~17	—	40~50

上述聚氧化乙烯蓖麻油衍生物在室温下是淡黄色油状液体或白色的糊状物质，易溶于水及各种低级醇，也易溶于氯仿、乙酸乙酯、苯等有机溶剂，加热时与脂肪酸及动植物油混溶。

衍生物分子中疏水的脂肪酸酯和亲水的氧乙烯链使其具有很强的表面活性。0.1% (W/V) Cremophor EL 和 0.1% (W/V) Cremophor RH40 水溶液的表面张力分别为 4.0×10^{-2} 和 4.3×10^{-2} N/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（即在溶液达到稳定平衡）需要较长时间。

随着分子中氧乙烯链节数的增加，衍生物的亲水性增加，在表 5-8 中亲水亲油平衡值

随链节数增大而提高。此外,各衍生物水溶液的昙点亦相应上升,当衍生物中含有 60mol 氧乙烯组成的聚乙二醇链段时,在常压下已观察不到起浊现象。

作为非离子型表面活性剂,聚氧化乙烯蓖麻油衍生物对疏水性物质具有很强的增溶能力和乳化能力。在水中, Cremophor EL 可以增溶或乳化各种挥发油、脂溶性维生素。25% Cremophor EL 水溶液 1ml 可增溶约 10mg 棕榈酸维生素 A, 10mg 维生素 D, 120mg 醋酸维生素 E 或维生素 K₁。相同浓度和相同用量的 Cremophor RH40 则可增溶 88mg 棕榈酸维生素 A 或 160mg 丙酸维生素 A。将增溶质直接与该表面活性剂混匀,在昙点以下短时间加热或者加入少量聚乙二醇、丙二醇或乙醇可提高增溶能力。

(三) 应用

聚氧化乙烯蓖麻油衍生物系由美英药典收载的增溶剂和乳化剂之一,在液体药剂中有广泛应用。适合于口服、外用液体药剂的增溶和乳化,也被用作一些难溶性药物注射剂的增溶剂以及用于改进气雾剂、抛射剂在水相中的溶解度。在内服制剂中应用时,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嗅味。氢化蓖麻油衍生物亦用作栓剂基质成份。

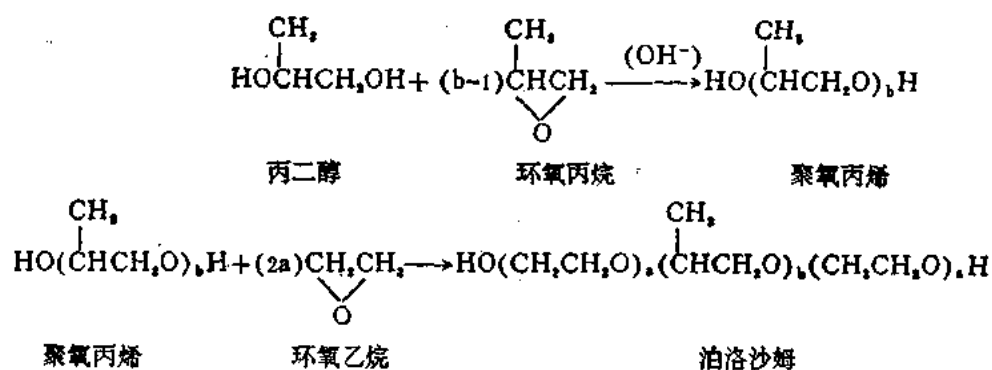
在制剂中该表面活性剂可与多数物质配合应用,一般情况下也不受盐类电解质的影响,但在强酸、强碱环境中可能水解,遇酚类化合物则形成不溶性沉淀。

三、泊洛沙姆

(一) 化学结构和制备

泊洛沙姆 (Poloxamer) 是聚氧(化)乙烯-聚氧(化)丙烯共聚物的非专利名,该类共聚物最早由美国 Wyandotte 公司生产,商品名即普流罗尼 (Pluronic)。

泊洛沙姆系以一克分子丙二醇与 (b-1) 摩尔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(化)丙烯链段,再与 2a 摩尔环氧乙烷在链段两侧加成聚合制得。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。共聚物的分子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,合成产物的分子量一般均在 10 000 以下,而且催化剂用量越大,分子量越低。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。

根据聚合中环氧丙烷和环氧乙烷的配比,泊洛沙姆具有一系列不同分子量和聚氧丙

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, 前二位数为聚氧丙烯链段的分子量, 后一位数为聚氧乙烯链段分子量在共聚物中所占的比例。例如 Poloxamer 188, 编号的前两位数是 18, 聚氧丙烯链段分子量即为 $18 \times 100 = 1800$ (实际为 1750, 取整数); 最后一位数是 8, 表示聚氧乙烯链段分子量占总数的 80%, 由此可推算该共聚物平均分子量为 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 以下则是半固体或液体。表 5-9 列出了各

表 5-9 泊洛沙姆的平均分子量

Poloxamer	Piuronic	M	E. O.	P. O.	E. O.
401	L121	4 400	6	67	6
402	L122	5 000	13	67	13
403	P123	5 750	21	67	21
407	F127	11 500	98	67	98
331	L101	3 800	7	54	7
333	P103	4 950	20	54	20
334	P104	5 850	31	54	31
335	P105	6 500	38	54	38
338	F108	14 000	128	54	128
282	L92	3 650	10	47	10
284	P94	4 600	21	47	21
288	F98	13 500	122	47	122
231	L81	2 750	6	39	6
234	P84	4 200	22	39	22
235	P85	4 600	27	39	27
237	F87	7 700	62	39	62
238	F88	10 800	97	39	97
212	L72	2 750	8	35	8
215	P75	4 150	24	35	24
217	F77	6 600	52	35	52
181	L61	2 000	3	30	3
182	L62	2 500	8	30	8
183	L63	2 650	10	30	10
184	L64	2 900	13	30	13
185	P65	3 400	19	30	19
188	F68	8 350	75	30	75
122	L42	1 630	5	21	5
123	L43	1 850	7	21	7
124	L44	2 200	11	21	11
101	L31	1 100	2	16	2
105	L35	1 900	11	16	11
108	F38	5 000	46	16	46

L: 液体; P: 半固体; F: 固体

种型号泊洛沙姆的平均分子量、聚氧丙烯链节数(P. O.)和两端聚氧乙烯链节数(E. O.)。为了方便读者查对, 表中列出了相应的普流罗尼型号。

(二) 性质

1. 溶解性

从表 5-9 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, 其中聚氧乙烯链段分子量比例在 10%~80% 这一很大范围内变动。由于聚氧乙烯的相对亲水性和聚氧丙烯的相对亲油性, 构成了该类共聚物具有极不相同的表面活性, 有从油溶性到水溶性的多种产品, 属于非离子型的高分子表面活性剂。

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。分子量较大而且聚氧乙烯链节数很低的 Poloxamer 401, 402, 331, 181 等几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, 则无论分子量大小, 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, 绝大多数型号泊洛沙姆在这 2 种溶剂中不溶。所有泊洛沙姆均易溶于乙醇和甲苯, 但在丙二醇中, 分子量较大和氧乙烯比例较高 (如 Poloxamer 188) 共聚物不溶或溶解很少。

2. 昙点

泊洛沙姆水溶液加热时, 由于大分子的水合被破坏以及形成疏水链构象, 发生起浊或起昙现象。泊洛沙姆水溶解度下降, 溶液发生混浊的温度 (即昙点) 随大分子中亲水链段与疏水链段二者的比例不同, 在很大范围内变化。氧乙烯部分分子量在 70% 以上的泊洛沙姆, 即使浓度高达 10%, 在正常气压下加热至 100℃, 仍然观察不到起浊现象。随着亲水性减弱 (即氧乙烯部分比例下降), 昙点也迅速降低。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, 则一般规律是分子量越大, 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

作为非离子型高分子表面活性剂, 其表面活性亦与其结构有关。泊洛沙姆的亲水亲油平衡值 (HLB) 从极为疏水性的 Poloxamer 401 (HLB=0.5) 到极端亲水的 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, 则共聚物分子量越小, 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分子量较高的泊洛沙姆品种具有较强的润湿能力。含 10% 聚氧乙烯链段的 Poloxamer 101, 212, 231, 331, 401 等均具有良好的润湿性。其中以 Poloxamer 401 分子量最大, 对于象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, 也可能形成由 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, 所有这些因素均限制了泊洛沙姆的增溶性能。

4. 胶凝作用

除一些分子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。

分子量越大,凝胶越容易形成。分子量在8 000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链之间氢键形成的结果。

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-射线所形成的凝胶在振荡时仍能恢复成溶液;高剂量的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形成的凝胶则具有稳定的化学交联结构。

(三) 应用

泊洛沙姆是无嗅、无味、无毒的水溶性聚合物,是 USP XXII/NF XVII 收载的药用辅料之一,在药物制剂中广泛应用。我国自行研制的泊洛沙姆已通过卫生部药用新辅料审评并正式投入生产。经大鼠、小鼠、狗等多种动物口服、注射及眼粘膜、皮肤接触毒性、刺激性试验证明,泊洛沙姆具有很高的安全性,分子量越大以及聚氧乙烯部分比例越高,可接受的剂量就越大。例如, Poloxamer 181, 184, 188 的半数致死量 LD₅₀ 分别为, 2.1, 5, 15g/kg (大鼠,口服)。

泊洛沙姆是目前使用在静脉乳剂中唯一的合成乳化剂,其中以 Poloxamer 188 具有最佳乳化性能和安全性,经 Poloxamer 188 乳化的乳剂能够耐受热压灭菌和低温冰冻而不改变其物理稳定性。

高分子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。

在口服制剂中,利用水溶性泊洛沙姆可以增加药物的溶出速度和体内吸收。这种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效果。

泊洛沙姆的其它应用包括,在液体药剂中用作增粘剂、分散剂、助悬剂;在化妆品中用作润湿剂和香精的增溶剂;蛋白质分离的沉淀剂以及消泡剂等。

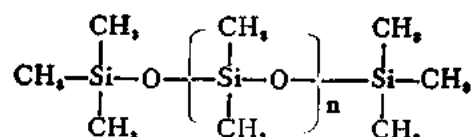
近年来,利用高分子量泊洛沙姆水凝胶制备药物控释制剂,如埋植剂、长效滴眼液等。

第四节 其它合成药用高分子材料

一、二甲基硅油

(一) 化学结构和制备

二甲基硅油 (dimethicone) 或简称硅油是一系列不同粘度的低分子量聚二甲基硅氧烷的总称。其化学结构式如下:



合成硅油的起始原料是二甲基氯硅烷。二甲基氯硅烷在 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头剂,二元硅醇即缩聚成低粘度 (小于 50

mm²/s) 硅油。

制备高粘度硅油是将二元硅醇及根据分子量要求的计算量的封头剂(2~10mm²/s的低粘度硅油), 在四甲基氢氧化铵催化下, 在 85~90℃ 减压缩聚而成。

(二) 性质

硅油是一种无色或淡黄色的透明油状液体, 无臭、无味, 粘度范围在 0.65~3×10⁶mm²/s。其最大特点是在应用温度范围内(-40~150℃) 粘度变化极小, 具有很高耐热性。硅油的粘度在-30℃和 100℃时仅相差 7 倍, 而标准石油样品可变化 1800 倍之多。

硅油有优良的耐氧化性能, 可以耐受 150℃ 1 小时的灭菌。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, 粘度逐渐升高; 继续加热至 250~300℃ 或加入适当催化剂(如过氧化物), 硅油转变成凝胶或固化。在更高温度, 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。在非极性溶剂中硅油易溶, 随粘度增大, 溶解度逐渐下降。它在一些溶剂中的混溶性质如表 5-10。

表 5-10 硅油的溶解性质

溶解性	溶 剂
溶 解	苯、甲苯、二甲苯、乙醚、氯仿、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、吐温、司盘
部分溶解	乙醇、异丙醇、丙酮、二氧六环
不 溶	甲醇、液态石蜡、植物油、甘油、水

硅油的优良的疏水性和较小的表面张力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。

(三) 应用

硅油在生理活性上表现出极端惰性, 口服不被胃肠道吸收; 施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。但如果硅油中存在残留未水解完全的氯硅烷, 则可能会在有水条件下释出氯化氢产生刺激。由于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。

直接作为药物使用, 硅油是有效的胃肠气体消除剂, 中国药典(1990 年版) 规定其运动粘度为 500~1000mm²/s。作为制剂辅料, 硅油常用作乳膏、霜剂以及一些化妆品的添加剂, 起润滑作用, 最大用量可达 10%~30%。硅油亦是压片润滑剂以及药粉、微丸生产中的抗静电剂。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, 有时用硅油处理容器内壁形成疏水性极强“硅膜”。含有硅油的容器若用作注射剂包装时, USP XXII/NF XVII 规定需进行热原试验。USP XXII/NF XVII 收载的硅油的粘度范围较宽, 为 20~12 500mm²/s, 以便适合多方面的应用。

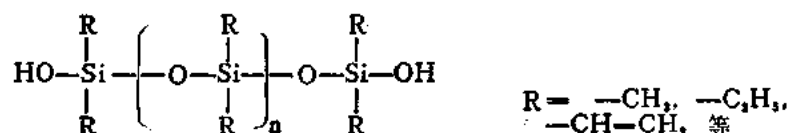
二、硅橡胶

(一) 化学结构和制备

硅橡胶(silicone rubber) 即高分子量的线型聚有机硅氧烷, 平均分子量在 4.0×10⁴~8.0×10⁵之间, 与主链中硅原子相连接的基团可以是甲基、乙基或苯基等, 但用作

医药材料的硅橡胶，主要是聚烷基硅氧烷橡胶。

线型结构的高分子聚有机硅氧烷系由高纯度的二烷基二氯硅烷经水解缩聚制得。在有单官能度化合物存在时，产物即为低分子量的硅油；当反应中有三官能度化合物存在则导致支链型结构或体型结构（如硅树脂）的生成。硅橡胶的基本化学结构式为：



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 and 不同方法硫化硅橡胶。硅橡胶经硫化后分子链间产生交联键，形成在溶剂中不溶的硅橡皮。常用的硫化方法包括，过氧化物处理、丁基锡交联以及辐射交联等。

（二）性质

硅橡胶具有有机硅高聚物的一般特点：耐温性、耐氧化、疏水性、柔软性等。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。

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，玻璃化温度很低，具有良好的低温性能和柔软性，而且，在加入填充剂或硫化后，其玻璃化温度均不改变，这使之有别于天然橡胶和一般合成橡胶。

硅-氧键的极性近似于离子键，其分子主链的 Si—O 键键能为 452.5 kJ/mole，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。

虽然硅橡胶分子中硅-氧键极性很强，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。聚二甲基硅氧烷类硅橡胶可以耐受大约剂量为 0.1 mGy 的辐射；在 37℃ 和 pH=7.4 的缓冲液中、在狗体内埋植以及在室温等条件下放置 26 个月，硅橡胶的重量几无变化，抗张强度和拉伸率仅有较小的改变。

硅橡胶的缺点是抗张强度较低，例如聚二甲基硅氧烷的抗张强度为 10~25 kg/cm²，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% 的微粒硅胶为填料再进行硫化，抗张强度可提高至 70 kg/cm² 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。

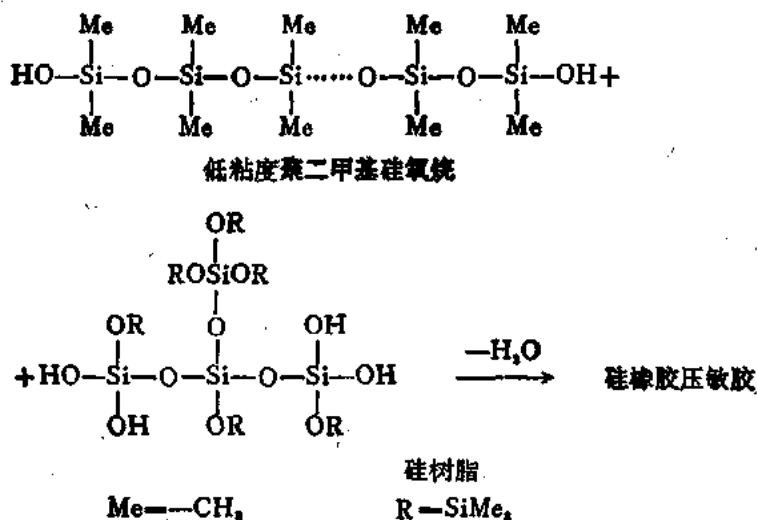
（三）应用

硅橡胶是早已广泛应用的医用高分子材料。由于它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、人工关节以及人工乳房、颜面缺损修补等。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，控制象黄体酮、18-甲基炔诺酮、睾丸素等甾体类药物的释放可长达一年，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。

三、聚有机硅氧烷压敏胶

(一) 化学结构和制备

聚有机硅氧烷压敏胶 (silicone pressure sensitive adhesive, silicones PSA) 是由低粘度聚二甲基硅氧烷 ($1.2 \times 10^4 \sim 1.5 \times 10^6 \text{cps}$) 与硅树脂在溶液中经缩聚反应形成的高分子体型聚合物, 其缩合反应如下:



缩合中的交联可发生在线型硅氧烷链之间, 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, 一般作为粘贴用的有机硅压敏胶、硅树脂的重量百分率在 50%~70%。减少硅烷醇基的数量, 压敏胶的粘着力下降, 但化学稳定性提高。

(二) 性质

聚二甲基硅氧烷压敏胶具有前述硅橡胶的各种性质, 包括耐热氧化性、耐低温、疏水性和较低的内聚强度等。这样一些性质使该种压敏胶在粘贴应用时具有其特点。由于硅氧烷压敏胶的极低表面自由能, 在许多高、低能表面的基材上都能粘附, 适用范围广, 但同时也较难选择适宜的防粘材料以方便剥离。

硅氧烷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、柔软性以及粘附性。此外, 由于分子结构中硅氧烷链段的自由内旋转, 使之粘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就了较大的自由容积, 有利于水蒸汽以及药物的渗透, 减低了对皮肤的封闭效应。

硅氧烷压敏胶的粘着性质取决于硅树脂与硅橡胶比例等多种因素。美国 Dow Corning 公司生产的医用级硅橡胶压敏胶 (Dow Corning® 355 Silicone PSA) 对不锈钢平板粘着强度为 5.8N/cm (600g/cm) 对低能表面剥离强度为 $4.9 \times 10^{-3} \text{N/cm}$ (5g/cm), 适合皮肤粘贴使用。

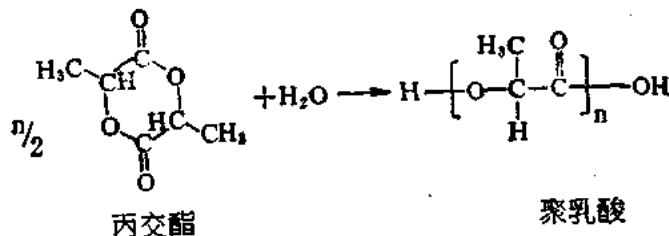
(三) 应用

本品无毒、无刺激性 ($\text{LD}_{50}=25.5\text{g/kg}$, 口服, 大鼠; $\text{LD}_{50}>2.0\text{g/kg}$, 皮肤, 家兔), 适合用作皮肤粘贴制剂的粘着材料, 也可以用于控制某些药物的经皮释放速度。

四、聚乳酸

(一) 化学结构和制备

聚乳酸 (polylactic acid, PLA) 可以利用乳酸直接缩聚而成, 得到的聚合物分子量较低。制备高分子量聚乳酸的方法是用丙交酯作为原料, 在酸催化剂及有机金属化合物催化剂存在下开环聚合:



医药用聚乳酸的生产一般选用低毒性的三羟基铝为催化剂。

(二) 性质

乳酸是光学活性物质, 因此聚乳酸亦有聚 D-乳酸、聚 L-乳酸和聚 D,L-乳酸之分。聚 D-乳酸和聚 L-乳酸属高结晶性聚合物, 结晶度在 37% 左右, 熔点约 180℃, 玻璃化温度为 67℃。聚 D,L-乳酸系无定形玻璃态聚合物, 玻璃化温度为 57℃。通常应用较多的是聚 D,L-乳酸, 其次是聚 L-乳酸。所有 3 种聚乳酸均溶于有机溶剂, 易于加工。

聚乳酸的降解属水解反应, 降解速度与其分子量和结晶度有关。分子量越高, 降解越慢。降解首先发生在聚合物无定型区, 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。图 5-10 表明了聚 D,L-乳酸降解速度与分子量之间的关系。象聚乳酸此类聚酯类材料, 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。随着分子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。

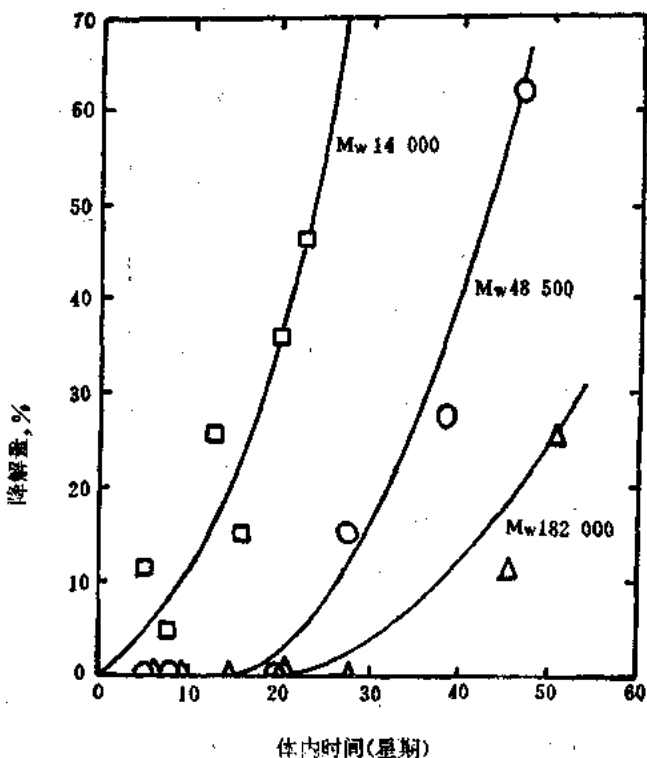


图 5-10 聚 D,L-乳酸降解量与分子量的关系

(三) 应用

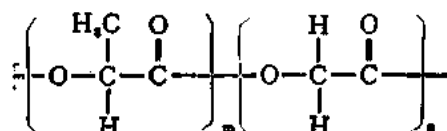
聚乳酸是目前研究最多的可生物降解材料之一, 它经美国 FDA 批准用作医用手术缝合线以及注射用微囊、微球、埋植剂等制剂的材料。药物的释放速度可以通过选择不同分子量, 不同光学活性的乳酸共聚或不同种聚乳酸混合以及添加适当相混溶成分予以调节。

聚乳酸水解的最终产物是水和 CO_2 , 中间产物乳酸也是体内的正常糖代谢产物, 故该聚合物无毒、无刺激性并具有很好的生物相容性。

五、乳酸-羟基乙酸共聚物

(一) 化学结构和制备

将乳酸与羟基乙酸二者共聚即得乳酸-羟基乙酸共聚物 (polylactide-polyglycolide, PLA/PGA)。通常所用的单体为丙交酯和乙交酯, 在羟基铝等催化剂下进行开环缩合, 其化学结构式如下:



调节丙交酯和乙交酯的比例即可以得到不同结晶度的共聚物。聚乳酸与聚羟基乙酸都是高结晶性聚合物, 后者熔点约 230°C , 玻璃化温度 36°C , 结晶度高达 50%, 在一般有机溶剂中不溶, 比较难加工成型, 故常与乳酸形成共聚物使用。

(二) 性质

乳酸-羟基乙酸共聚物的降解属水解反应。水解速度在很大程度上取决于共聚单体的配比。无论二者配比如何, 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, 降解速度也最大 (图 5-11)。

体外水解研究表明, 当共聚比例一定时, 则聚合物的水解速度随分子量的增加而减小, 相应的释药速度也下降。在等摩尔配比共聚的材料中, 分子量为 4.5×10^5 的共聚物在 80 天内释药量仅为分子量为 1.5×10^5 共聚物的一半左右。

(三) 应用

注射用微球、微囊以及组织埋植剂的载体材料。在体内降解成乳酸和羟基乙酸, 二者均系人体正常代谢物, 最终降解成水和 CO_2 排出体外。

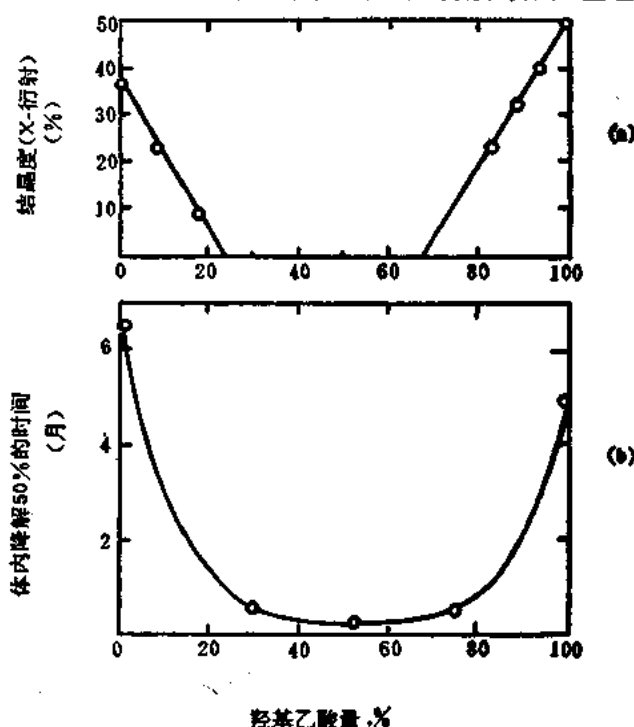


图 5-11 结晶度对聚(PLA-PGA)共聚物体内降解速度的影响

参 考 文 献

- (1) 严瑞璠等编. 水溶性聚合物. 北京. 化学工业出版社. 1988:131~149
- (2) 江其清, 袁国政. 新型化工材料—高吸水性树脂. 现代化工. 1986, 6(3):28
- (3) APhA. Handbook of Pharmaceutical Excipients, USA & UK. 1986:41~44, 207~239
- (4) Barry BW, Meyer MC. The rheological properties of Carbopol gel I. continuous shear and creep properties of carbopol gel. Int J Pharm 1979, 2:1
- (5) 大森英三著, 朱传荣译. 丙烯酸酯及其聚合物. 北京. 化学工业出版社. 1985:146~7, 405~7
- (6) Lehmann KOR. Chemistry and application properties of polymethacrylate coating systems. In aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms. NY & Basel. Marcel Dekker, INC. 1989:153~246
- (7) Sanner A, et al. Chemistry, structure and properties of polyvinylpyrrolidone. Proceedings of the international symposium on Povidone. Kentucky. Kentucky University. 1983:20
- (8) 于忠英. VAE乳液技术进展及应用. 现代化工. 1989, 9(5):26
- (9) 方晓玲等. 东莨菪碱 EVA 控释膜的物理化学性质与释药速率的关系研究. 中国医药工业杂志. 1991, 22(3):113
- (10) Schmolka IR. A review of block polymer surfactants. J Am Oil Chem Society. 1977, 54:110
- (11) Ping Q, et al. Aggregation and gelation of a polymerisable diacryloyl derivative of poloxamer 407. Int J Pharm 1990, 61:79

第六章 药用高分子包装材料

药品包装是保证药物质量、方便患者应用以及促进医药经济发展的重要手段，是药品生产全过程中的重要一环。常用的医药包装材料有玻璃、金属、纸和塑料等。近年来，塑料药用包装有更迅速的发展，它以体轻、不易破碎、易加工成型、价廉等优点竞争玻璃、金属等材料的包装市场，例如软膏管、输液袋、片剂和胶囊剂瓶盒以及水泡眼吸塑包装等均得到广泛使用。

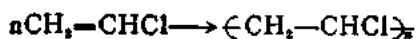
在 高分子药用包装材料中，目前主要采用的是合成高分子材料，它们亦与其它药用合成高分子一样，具有易老化、易燃、物理及化学稳定性不及玻璃、聚合残留单体和引发剂、添加剂的潜在生理活性、与药物相互作用等缺点。所以，高分子药用包装材料的选择常常比玻璃复杂得多，需要根据药物的性质和剂型等因素全面考虑。本章简要介绍几类常用的合成高分子药用包装材料、常用添加剂以及对高分子药用包装材料的基本要求和评价。

第一节 药用高分子包装材料及包装形式

一、几类药用高分子包装材料

(一) 聚氯乙烯

聚氯乙烯 (polyethylene chloride, PVC) 是以氯乙烯为单体在引发剂存在下经自由基型加成聚合而成：



常用的引发剂有过氧化十二酰、偶氮二异庚腈等，聚合方法常用悬浮聚合和乳酸聚合。

PVC 树脂在全世界塑料总产量中仅次于聚乙烯。PVC 树脂本身无毒，但残余单体氯乙烯以及加工助剂（特别是稳定剂）都有一定毒性。所以树脂中氯乙烯单体残余量应控制在 5ppm 以下，包装制品中的单体残余量控制在 1ppm 以下，并且严格使用无毒稳定剂。我国生产的 PVC 无毒透明硬片、无毒热缩薄膜已相继通过卫生鉴定。

PVC 树脂是白色或微黄色粉末，比重约 1.4，含氯量 56%~58%。由于分子链中 C-Cl 键的偶极影响，其极性、硬度和刚性比聚乙烯大，介电常数和介电损耗较高，可耐酸、碱的侵蚀，也是氧的良好障碍物。PVC 溶度参数约 9.5，溶于某些酮、酯和氯化烃类溶剂，在溶度参数低的非极性溶剂如石油、矿物油中不溶。

不加增塑剂，直接将 PVC 树脂、稳定剂、润滑剂等助剂在一定温度下混合，经滚压而成的薄片称为硬质聚氯乙烯。加入增塑剂的则称为软质聚氯乙烯。常用的增塑剂是邻苯二甲酸酯，用量约在树脂重量的 30%~60%。硬质聚氯乙烯主要用作药片、胶囊的水泡眼吸塑薄膜、药瓶、药盒等，其成型方便、强度好、透明无色、透气率低；缺点是加工性、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，也可以用作其它

药品及食品的薄膜包装，其优点是透明、柔软、重量轻、不易破碎，缺点是应用时增塑剂的挥发、溶出可能导致输液的澄明度下降，药品或食品的异味等。此外，聚氯乙烯在热压灭菌温度下软化，必须注意避免相邻表面熔合或发生变形。

(二) 聚乙烯

聚乙烯 (polyethylene, PE) 由乙烯聚合而成，结构式为 $\text{-(CH}_2\text{—CH}_2\text{)}_n$ ，是目前世界上产量最大、应用最广的塑料。纯 PE 树脂是乳白色蜡状固体粉末，工业上使用的聚乙烯是加有稳定剂的半透明颗粒。聚乙烯不溶于水，在常温下也不溶于其它溶剂，在 70℃ 以上稍溶于甲苯、醋酸、戊酯等。

根据聚合条件及其结构性质不同，可以分为高压聚乙烯或低密度聚乙烯 (LDPE)、中压 (或低压) 聚乙烯或高密度聚乙烯 (HDPE)。聚乙烯分子链中支链数越少，结晶度越高、密度越大。通常把含支链数较少的中 (低) 压聚乙烯又称做线性聚乙烯。表 6-1 列出了各种聚乙烯树脂中支链的数目及结晶度。

表 6-1 聚乙烯的分子结构、结晶度和密度

聚乙烯品种	每 1 000 个碳原子主链中支链的数目	结晶度(%)	密度(g/ml)
高压聚乙烯(低密度)	20~35	64~65	0.91~0.92
中压聚乙烯(高密度)	2~3	93	0.95~0.96
低压聚乙烯(高密度)	3~5	84~87	0.94~0.95

聚乙烯的密度决定了其吹塑容器的硬度、水汽-蒸汽渗透性、应力破裂和透明度。当密度增加时，材料变硬、扭变性和熔融温度升高，渗透性下降，抵抗应力破裂的性能减弱。因此，LDPE 对气体的阻隔性不如 HDPE，抗拉强度也较低，但更为柔软，伸长率和冲击强度也较高。

因为聚乙烯无毒，故是药品包装和食品包装的常用材料。低密度聚乙烯大量用作薄膜包装；高密度聚乙烯则广泛用作容器包装并可耐热压灭菌。用聚乙烯做成的制品具有很好的抗湿、抗溶剂性能，也不受强酸和强碱的影响，但聚乙烯透明性较差，低密度聚乙烯对香味、气味和氧渗透率较高。

为了防止聚乙烯的氧化降解以及防止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基化羟基甲苯或双月桂酰硫代二丙酸酯，以及添加约 0.1%~0.2% 聚乙二醇类或长链脂肪酸胺类抗静电剂。

(三) 聚丙烯

聚丙烯 (polypropylene, PP) 是由丙烯为原料聚合而成，结构式为 $\text{-(CH}_2\text{—CH(CH}_3\text{))}_n$ 。

聚丙烯是典型的立体规整性高聚物，其性质除受分子量和分子量分布影响外，还受到规整性的影响。表 6-2 列出了等规聚丙烯和无规聚丙烯的不同性质。

目前工业生产的聚丙烯大多是等规聚丙烯。其透气率、透湿率均低于聚乙烯，吸水性也很小 (<0.02%)，且质轻价廉、无毒无味，是较好的一种药用包装材料。聚丙烯制品耐受各类化学药品，包括强酸、强碱及大多数有机物。聚丙烯制品能耐受 100℃ 以上

表 6-2 聚丙烯的性质

性 质	等规聚丙烯	无规聚丙烯
外观	白色粉末	在 T_g 以上呈橡胶态 在 T_g 以下呈玻璃态
密度	高	低
热分析	一次转变在 170°C 附近	在 100°C 以下融熔或软化
结晶性	130°C 以下呈结晶性	无
抗张强度	非常高	低

的温度煮沸和灭菌，因机械强度较高亦不容易产生应力破裂。聚丙烯的主要缺点是耐低温性能较差，在 -20°C 以下温度即变脆，必须与聚乙烯或其它材料掺和方能用作有抗冲击力的制品。此外，与聚乙烯类似，聚丙烯在光、热、氧的作用下容易老化，积累静电荷等，加工时常添加抗氧剂、紫外光吸收剂、抗静电剂等以改善性能。聚丙烯广泛用作容器和薄膜包装材料，但若容器壁较厚时，聚丙烯制品呈乳白色不透明。

(四) 聚苯乙烯

聚苯乙烯 (polystyrene, PS) 是由苯乙烯单体聚合而成，结构式为 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ 。

工业上主要用本体聚合和悬浮聚合方法生产，目前产量仅次于聚乙烯和聚氯乙烯。

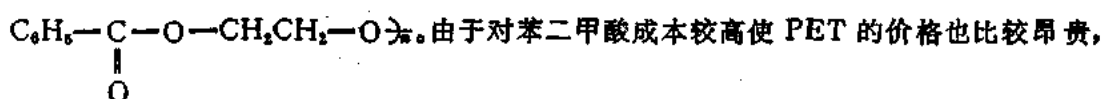
聚苯乙烯是一种线型无规立构聚合物，主链上苯环的无规空间位阻使聚合物不能结晶，但都具有较大的刚性，在室温下显现出坚硬、伸长率低、耐冲击强度差的特点。作为药用包装材料，聚苯乙烯多年来用以盛装固体药剂，具有成本低，加工性能好、吸水性低，易于着色等优点。由于聚苯乙烯能被许多化学药品侵蚀，造成开裂、破碎，一般不用于液体药剂的包装，特别是不适合用于包装含油脂、醇、酸等有机溶剂的药品。

聚苯乙烯为透明、无定形树脂，比重约 1.05，熔点低 (88°C)，不能用于高温场合；溶度参数约为 9.1，能溶解在相近溶度参数的碳氢溶剂中。

为了改进聚苯乙烯的性能，可以采用多种方法。例如，分子量低于 5 万的聚苯乙烯，强度较差，若提高其分子量达到 10 万则强度明显增加，耐冲击性增强，而分子量超过 10 万时，强度性能则不再有明显改变。通过降低聚合物残余单体量，聚苯乙烯的软化点得以提高。含单体 5% 和不含单体的聚苯乙烯，软化点分别为 70°C 和 100°C 。将聚苯乙烯与橡胶或丙烯酸化合物共混可以增强其抗冲击强度和减少脆性，但透明度和硬度可能下降。

(五) 聚酯 (聚对苯二甲酸乙二醇酯)

聚酯材料中目前应用较广泛的是聚对苯二甲酸乙二醇酯 (polyethylene terephthalate, PET) 系由对苯二甲酸与二元醇缩聚而成的线型聚合物，其结构式为：



但 PET 的性能在各方面都比较优越。

PET 在室温下具有优良的机械性能和耐磨性，其抗张强度和抗弯曲强度较大，但热

机械性能与抗冲击性能相对较差。PET 耐酸（除浓硫酸外）、耐碱以及耐受多种有机溶剂，吸水性低，电性能较好。

PET 本身无毒透明，在加工成制品时不需添加增塑剂和其它附加剂，故安全性很高，在药品及食品包装方面，PET 主要用于制作薄膜，中空容器等，后者特别适合包装含 CO_2 的饮料等。

加工条件对 PET 的结晶性有很大影响。在熔融温度（ 265°C ）以上急剧冷却的聚酯不产生结晶；但若把无定形聚酯加热至 80°C 以上则开始结晶；当温度升高至 180°C 时，则结晶度达最大值。

PET 的缺点是对缺口敏感，撕裂强度低，较难粘接。在长期放置过程中，其平衡吸水率可达 0.6% 左右，含水量较高的树脂在高温加工时会出现降解，一般应控制含水量在 0.2% 以下。

二、高分子包装材料中常用添加剂

为了改善单一塑料的性能、改善加工成型条件以及降低成本，在 高分子制品生产中经常添加多种辅助材料（高分子助剂）。这些助剂的种类和用量，视塑料品种及加工工艺的需要予以选择，原则上应使之用量恰当、相互协同作用。作为药用包装助剂的特殊要求还应安全、无毒，逸散性小，不与药物发生作用，最好无嗅、无味等。常用的高分子助剂有：增塑剂、稳定剂、润滑剂、抗氧剂、抗静电剂等，但并非在每一具体制品中需要加入所有种类助剂；另外，有的助剂也能同时发挥多种作用。

（一）增塑剂

增塑剂通常是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相溶形成均一和稳定的相溶体系，具很低的挥发性、迁移性和溶浸性，同时应无毒，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、枸橼酸酯和氧乙烯类等。

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链间，削弱链间的相互作用力，增加聚合物柔性，降低玻璃化温度、熔点、软化温度以及粘度等。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）显著改善耐寒性能；加入季戊四醇酯（双酯）提高耐热性；加入无毒磷酸二苯一辛酯（DPOP）可保证制品无毒，适合于输液袋、输血袋、食品袋等的制备。在实际生产中为满足全面性能要求，常使用混合增塑剂。

（二）稳定剂

稳定剂在制品中的作用是抑制聚合物在加工和使用中因热、光的作用而引起的降解或变色。稳定剂的种类较多，现以聚氯乙烯树脂常用稳定剂为例，说明它们的作用机理和优缺点。

在 PVC 稳定剂中有机锡化合物是较重要的一类，常用的有二丁基二醋酸锡 $(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{Sn}(\text{OCOCH}_3)_2$ ，二丁基二月桂酸锡 $(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{Sn}(\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_2)_2$ 等。这些化合物的丁基可与 PVC 活性游离基结合而稳定化。有机锡稳定剂的效率高、相溶性好、透明度高、可以单独使用，缺点是成本高。

硬脂酸皂类（Ca、Zn、Ba、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,并兼起润滑作用。

对双键起加成作用的物质,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,在降解后的聚氯乙烯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的降解。

(三) 抗氧剂

抗氧剂能代替易受氧化分解的聚合物与氧反应,防止或推迟氧对聚合物的影响,抑制聚合物的氧化。

酚类和芳基仲胺等抗氧剂可与聚合物中的游离基或增长链作用而终止氧化降解;而正磷酸酯、含硫化合物(如硫醇)等则可使聚合物氧化降解产生的氢过氧化物分解成非游离基型稳定化合物。

(四) 抗静电剂

聚合物因其较大的分子链而存在显著的静电现象,即使几百个原子转移一个电子也会使聚合物带有很大的电荷量。一般说来,静电在聚合物加工和使用过程中是个不利因素。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,滚动的小丸的聚合物膜衣产生静电使小丸相互吸引成团,妨碍包衣均匀进行;而带有静电的薄膜制品容易吸附灰尘、水分等。

抗静电剂可以消除聚合物静电,如季胺类、吡啶盐、咪唑衍生物等阳离子表面活性剂和一些非离子表面活性剂涂抹在聚合物材料表面或掺入材料中时,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,减少静电产生,或者抗静电剂的电荷与摩擦产生的静电电荷相反时发生电中和。在某些场合,增加空气湿度或者在材料表面喷洒水分亦有助于材料表面电荷的消除或转移。

(五) 润滑剂

为改进塑料熔体的流动性能、减小熔体与加工机械表面之间的摩擦力,提高制品光洁度常加入如硬脂酰胺、油酸酰胺、硬脂酸、石蜡、白油、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。

三、药用包装形式简介

(一) 单层药袋

药袋是颗粒剂最常用的包装形式。一般选用高密度聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯等防潮性能好,拉伸强度高的材料。虽然普通药袋有时也用于片剂的包装,但片剂本身应有较大硬度,如糖衣片,否则易因挤压而造成裂片和碎片。

单层药袋一般是用吹塑法将树脂先行制备膜管,然后切断封口吹制成薄膜,经表面处理后即可交付印刷和制袋。

(二) 复合药袋

单层药袋的性能一般是不够完备的。例如价廉的聚乙烯和聚丙烯,其薄膜的气密性、透明度均不够理想,且印刷性能也不好;又如聚偏二氯乙烯(PVDC)、聚酯薄膜性能虽好却不能热合成袋,价格又高,所以近年来开发了由 2 种或 2 种以上聚合物制备的多层

复合薄膜，以改进药袋的整体性能。

多层复合药袋的基本材料是以纸、铝箔、尼龙、聚酯、拉伸聚丙烯等高熔点热塑性材料或非塑性材料为外层，以未拉伸聚丙烯、聚乙烯等低熔点热塑性材料为内层。复合药袋的制备方法与单层药膜类似，仅在制膜后采用了粘合手段或热熔融涂布工艺使各层薄膜复合在一起。最近，采用将树脂加热熔融后，从多台挤出机按复合层次挤入同一模具，吹塑成复合膜的一次成型法，复合膜有更强的粘合力。

(三) 泡罩包装

泡罩包装是用于片剂、胶囊剂和安瓿的一种新颖的复合包装形式，俗称“水泡眼”包装。药品分剂量装填在塑料“水泡眼”内，复合以铝塑材料，使用时挤压“水泡”，药品即穿破铝塑。泡罩包装使用方便，便于携带和保存，密封性好，深受患者和医务人员欢迎。图 6-1 是单个“水泡眼”包装的示意图。

泡罩包装常用塑料有聚氯乙烯、聚乙烯和聚苯乙烯、聚丙烯、聚偏二氯乙烯(PVDC)等，铝塑材料通常是铝箔与聚氯乙烯、聚丙烯等聚合物的复合薄膜。泡罩包装的加工方法包括塑片熔融、真空成泡、药品填充和铝塑热合等工艺过程，通常这几步工艺是在吸塑包装成型机械上连续进行。

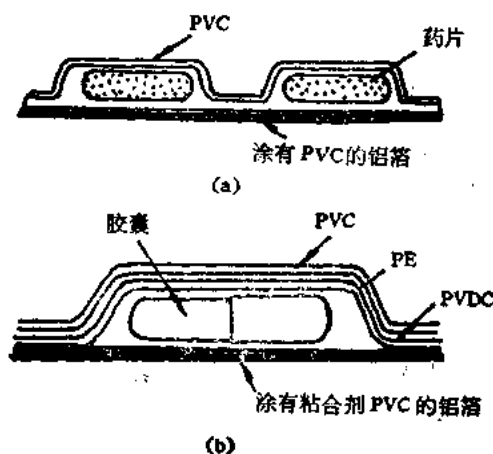


图 6-1 典型的泡罩包装结构

(四) 中空容器

所谓中空容器系指采用注射吹塑或挤出吹塑方法在一定形状模具上制得的瓶、管、罐、桶、合等包装形式，多用于药片、胶囊、软膏、液体药剂的分装。常用的聚合物材料有高、低压聚乙烯、聚丙烯、聚氯乙烯、聚苯乙烯等。

(五) 特殊包装

为了防止儿童误用药物或为了防止药品被偷换，安全包装和防偷换包装在近十几年有迅速发展，聚合物材料是此类特殊包装的最佳选择。

安全的泡罩包装与一般泡罩包装的不同之处是铝箔外层涂有韧性很强的聚酯材料。按压药品时，有 PET 涂层的铝箔不能破裂，要想取出药片，必须从单个泡罩包装的某一未热合角上撕去涂有 PET 的铝箔，从泡罩中取出药片。

安全的中空容器包装或防偷换包装主要是利用具特殊性能的塑料帽盖及其接口。例如按压螺旋、挤压旋转、制约环、保险环、易碎盖等。另外，使用各种先进的封缄技术如压敏胶带、变色粘合剂、热收缩薄膜等也是有效的防偷盗包装形式。

第二节 药用高分子包装材料的基本要求和性能测试

一、药用高分子包装材料的性能要求及测试法

(一) 机械强度及其测试法

药用包装要求有一定的机械强度,才能防止在贮运和使用中的损坏,保证药品的质量。但不同的包装形式对机械强度的要求各不相同。

一般而言,对于薄膜包装材料要求有一定的伸长率和拉伸强度;而对于硬质中空容器,则不需要很大的伸长率,但保持适宜的伸长率可使材料减轻因冲击和震动产生的破坏。完全不伸长的材料,即使拉伸强度很高,在使用中往往会变脆。

塑料袋包装材料应具备较高的剪切强度。剪切试验时采用在试样两侧面施加大小相等、方向相反的外力测定该强度值。

压缩强度是与拉伸强度在物理意义上相反的强度指标,系指试样在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。在上述3种不同强度指标中,材料的压缩强度一般较大,而剪切强度最低。

冲击强度是度量材料在高速冲击状态下的韧性,表征材料抗冲击负荷破坏能力的指标。常用的冲击试验方法有摆锤式冲击试验、落锤式冲击试验和高速拉伸冲击试验等。

一般而言,袋装药品要求高分子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。热塑性聚合物均具有良好的柔软性,当主链结构上存在有少量支链时,其刚性可以进一步降低,提高长期载荷能力和耐应力开裂性。分子量较高的聚乙烯的薄膜制品,其强度较低分子量薄膜高出数倍;而分子量较低的等规聚丙烯比高分子量者有更大结晶度,具有更高的屈服强度、硬度和刚性等。

(二) 热稳定性及其测试法

对高分子材料的热性能可以从两个不同角度去评价。通常以热变形性和受热下的机械性能变化来衡量耐热性;而以热分解、热氧化等表示热稳定性。前者主要考虑材料受热后的物理变化,后者则主要考虑受热后的化学变化。材料的玻璃化温度、粘流温度和熔融温度可以用来表征耐热性;热稳定性除与这3个温度有关外,主要由热分解温度表征。采用热失重法、差热分析法和差示扫描量热法可以精确测定这些稳定性参数。

在高分子材料及其制品的实际生产中常测定热塑性塑料软化点(维卡)(GB1633-79)、热变形温度(GB1634-79)以及脆化温度等来表征材料的热性能。

(三) 气密性及其测试法

高分子药用包装一般都要求具有优良的气密性,以防止环境中的水汽、氧气、二氧化碳等气体渗入导致药品变质或失效,也可防止包装内药品的挥散或充填气体的逸出。

气体对正常(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予以测定。在实际生产中,常应用透气度来衡量气体的扩散性。当薄膜厚度一定时,透气度即为单位压差下,每平方米的薄膜在24h内透过的气体在标准状态下的立方厘米数。

气密性与材料的结构以及气体与材料的互溶性有密切联系。例如氧气对聚乙烯的扩散较对聚酯的扩散快得多,因为极性的聚酯分子间有较大的引力;又如聚氯乙烯,虽然亦为极性分子,但气密性仍不如聚酯,这是聚酯材料具有高结晶度的结果,而对无定形的聚氯乙烯,气体分子更容易扩散。

(四) 吸水性及吸湿性及其测试法

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,材料吸附水汽的程度。对于防潮药用包

包装材料要求测定吸湿性,对于与水直接接触的包装材料,要求测定其吸水性。一般而言,极性材料较非极性材料有更大的吸水性或吸湿性。

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,只是将试样放在一个特定湿度环境中而不是浸入水中。

在实际测定时,材料的形状、表面积等因素影响测定结果。对于非均质塑料,如复合材料或层压材料,其吸水性在每个表面和棱角上差别很大;即便是均质材料,切棱部位的吸水性也多少要比模塑表面的大一些。

(五) 透明性和遮光性及其测试法

作为药品包装,根据药物的性质不同,对高分子材料的透明性和遮光性也不同。

液体药剂最好选用透明性好的材料。大多数非晶态高聚物,当其不含杂质时,都是透明的,聚苯乙烯、聚氯乙烯的透光率均在90%以上。晶态聚合物的透明性比较复杂。在结晶态和非结晶态共存时,若两相态密度相同、折光指数也相同,则材料透明,否则就不透明;结晶度很高的聚合物,若晶体尺寸小于可见光的波长,则晶体不会对光产生干涉作用,材料呈现透明性,相反,当晶体尺寸大于可见光波长时,由于光散射使材料变得不透明而呈乳白色。

透明性可用材料的透光率表示,利用分光光度计测定即可。

如果药物的化学稳定性或物理稳定性如降解、变色、相变等受光辐射影响,则要求高聚物材料具有遮光性。总体上,高聚物材料多属透明或半透明的,通常需添加着色剂或紫外光吸收剂以提高遮光能力。常用的瓶、管、合等中空容器由于外壁较厚,加入适量遮光剂即有很好效果,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,印刷油墨、复合粘合剂中掺入遮光剂等方法可以降低薄膜的透光率。常用的遮光剂有无机颜料如二氧化钛,有机颜料如酞菁染料,紫外光吸收剂如水杨酸衍生物等。

前述高分子材料的物理性能测试均有标准的测试方法,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),美国材料与试验学会(ASTM)亦制定有大量性能测试方法。国家医药管理局于1987年在上海建立的“包装材料科研检测中心”对我国医药包装的发展也正在发挥重要作用。详细的测试方法可参考有关标准化手册或由上述部门发布的资料。

二、药用高分子包装材料的安全性

(一) 毒性

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,是被世界公认的安全塑料。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。虽其单体苯乙烯具一定毒性(大鼠口服 $LD_{50}=5g/kg$),但在残留量低于0.5%时可以视为是安全的。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10ppb以下;软管、衬圈

或垫片，残留量应控制在 5ppb 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铋、锑等重金属，但通过长期保存试验，重金属含量在 300ppm 左右的聚酯材料，溶出量在 10ppb 以下。将聚酯的提取浓缩液长期饮用未见不良影响。

在塑料中应用较多的增塑剂就其毒性大小可分为 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、硬脂酸丁酯等属于安全性较大的品种，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。

在稳定剂和抗氧剂中，铝、钡、镉化合物和大部分有机锡化合物都有较大毒性，不宜使用。目前许可应用的有钙、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。

(二) 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，如硝酸甘油片剂量仅为 0.5mg，挥发性又强，容易被高聚物材料吸着，不宜采用聚合物材料包装。另一方面，含有微量防腐剂的药品，也可因吸着造成损失，使这些防腐剂不能有效地抑制细菌或霉菌的生长。

影响吸着性的因素包括药品的化学结构，药剂的 pH 值，溶媒、浓度以及材料的结构、面积等。环境温度和接触时间亦起一定作用。

(三) 溶出性

溶出性主要是指高分子助剂自材料中进入药品中的性质。虽然在选择这些助剂时已经考虑了它们的毒性问题，但这些物质或多或少地会迁移到包装物品中，尤其是那些液体药品。例如，邻苯二甲酸二辛酯 (DEHP) 被认为是毒性最低的增塑剂之一，但一些研究发现，含该种增塑剂的 PVC 输血袋，血液保存时间愈长，输血病人发生肺原性休克的现象就愈多。

高分子材料本身溶出非常少，但在某些特殊条件下也可能发生溶出。例如聚乙烯长期与油脂长期接触，低分子量聚乙烯就可能少量溶出。干燥不充分的聚酯在加工时可能有些酯键水解，水解成的小分子亦可以溶出。在含有油脂、酒精及大量水或有机溶剂的液体药剂中溶出现象会变得更突出。溶出物影响药剂的外观、色泽、口味、严重的则与药物相互作用，影响疗效。象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溶出对药液澄明度的影响，如增塑剂 DEHP 从输液袋中溶出就形成不溶出微粒。

三、药用高分子包装材料的评价方法

药用包装材料是包装领域中具有特殊性的一类材料。我国药品管理机构和世界先进国家医药管理机构对医药包装均有具体法规。如我国国家医药管理局于 1988 年正式颁布了“药品包装管理办法”，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、英、法、日等国也都有各自相应的药品包装法规。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，对高分子药用包装容器及材料也有具体的试验方法。根据 USP XXII 版、BP1988 年版和日本药局方第 11 版对高分子材料药用包装质量控制的有关内容，其评价方法大致可以分为 2 大类：即生

物方法和物理化学方法，兹简要介绍如下。

(一) 生物学方法

1. 体外生物学反应性试验

该类试验是将高分子材料或其抽提液与哺乳动物细胞培养物直接接触、观察细胞反应性以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提取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提取液，在 $37\pm1^{\circ}\text{C}$ 和 $5\pm1\%$ 二氧化碳浓度下培养24小时，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。

2. 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，对于包装注射剂和血液制品的材料、包装滴眼剂的材料以及直接与人体接触的植入剂高分子材料等也需进行体内生物相容性的评价。

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、1:20醇-氯化钠注射液、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。

(二) 物理化学试验

物理化学试验是指对高分子包装材料的理化性质的检查。例如，USP XXII版除规定对包装口服固体剂型的聚乙烯容器需检查密度、重金属、不挥发物等指标外，还特别指出需采用热重分析检查材料的吸热峰温度和放热峰温度，该类温度值与标准品比较不得相差 $6\sim8^{\circ}\text{C}$ ；水蒸汽渗透率不得超过 $10\text{mg/L}\cdot\text{d}$ 等。

其它物理化学试验还有材料的缓冲容量、熔体指数、软化点、硬度、红外光谱、折光指数、透光率等。在材料中，特别是容器中残留的单体量如氯乙烯、氧乙烯等往往由于材料的吸附作用很难检测，常常采用生物学试验间接地予以估价。

高分子药用包装材料或容器的评价除上述主要的内容外，对于包装不同剂型的容器还有各自需进行的特殊检查。例如对于血液制品的塑料包装容器，BP 1988年版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是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，要注意油性成分对材料中可能存在的镍、铬等皮肤致敏物的检查；对包装液体制剂，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。最后，需要指出，目前作为药用包装的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、聚甲基丙烯酸甲酯等为数不多的几种，但由于各自性质不同，在监测方法上仍需区别对待。此外，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，其它材料尚无可依的药用包装标准。所

似，在使用这些材料以及使用新来源的材料时，除必须严格按现有塑料工业有关国家标准或部颁标准进行质量控制外，还必须按包装剂型及品种以及材料特性参考药典有关规定进行卫生学方面和生物学方面的检查。

参 考 文 献

- 〔1〕李琼芬编著。高分子材料学概论。中国人民大学出版社。北京。1988
- 〔2〕王贵恒主编。高分子材料成型加工原理。北京。化学工业出版社。1983
- 〔3〕郭怀仁等编著。理化分析测试指南：非金属材料部分—高聚物材料性能测试技术手册 国防工业出版社。北京。1988
- 〔4〕冯绍胜编著。塑料在食品包装中的应用。北京。中国食品出版社。1988。13~52；156~168
- 〔5〕董志武等编著。包装材料与容器。吉林。吉林大学出版社。1988。53~65；80~81
- 〔6〕何曼君主编。高分子物理。上海。复旦大学出版社。1983
- 〔7〕凤兆云、戚国荣合编。医用高分子。杭州。浙江大学出版社。1989
- 〔8〕张光杰。包装容器与注射剂质量的关系(三)。医药包装1986。第6期