

EASTMAN

EASTMAN 纤维素酯

制药应用和药物释放



纤维素酯是纤维素衍生物大家族的一分子,在制药应用中已有很长的使用历史。纤维素酯分为两类:肠溶性和非肠溶性。邻苯二甲酸醋酸纤维素 (C-A-P) 等肠溶性酯在酸性条件下 (如胃中) 不溶,但在弱酸性至微碱性条件下可溶。醋酸纤维素 (CA) 和乙酸丁酸纤维素酯 (CAB) 等非肠溶性酯,则未显示出随 pH 值变化的溶解特征。

非肠溶性纤维素酯广泛用于固体剂型。采用纤维素酯的典型技术包括用于渗透性药物释放系统的半透膜、基于纤维素酯的基质制剂和包衣应用中的缓释、微囊包封和掩味。

Eastman 纤维素酯

Eastman 将纤维素进行酯化,用于生产 CA and CAB。结构式见图 1。纤维素的结构由重复的脱水葡萄糖单元组成。每个脱水葡萄糖单元 (AGU) 含有 3 个可以通过被酯化来产生纤维素酯的羟基。酯化量可以用酰基的重量百分比或取代度 (DS) 表示。

DS=3 表示 3 个羟基全部都被酯化;DS=1 则表示 3 个羟基中有 1 个被酯化。由于 DS 是统计平均值,所以数值 1 不能保证每个 AGU 都有单个取代基。在某些情况下,可能有一些未被取代的脱水葡萄糖单元有 2 个或 3 个取代基。通常情况下,该数值不是整数。

Eastman 纤维素酯在药物释放控制上的应用

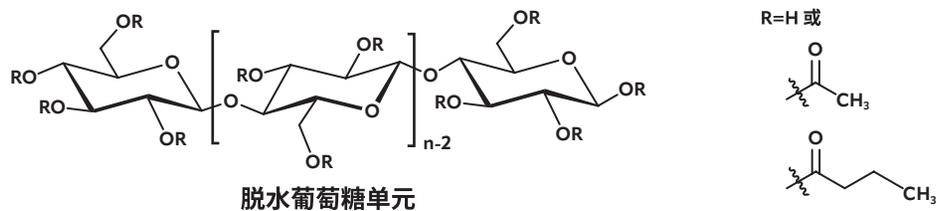
- 用于渗透性药物释放的半透膜 (CA 398-10 NF/EP, CA 320S NF/EP, CAB 171-15 NF)
- 药物缓释 (CA 398-10 NF/EP, CAB 171-15 NF)
- 掩味 (CA 398-10 NF/EP, CA 320S NF/EP, CAB 171-15 NF)
- 作为通过直接压缩制备缓释片的粘合剂 (CA 398-10 NF/EP, CAB 171-15 NF)

纤维素酯的关键属性

- 包衣:半透性,可作为优良的成膜剂,兼具强度和柔韧性
- 包衣的特征(渗透性、机械强度、柔韧性等)可通过混合两种 CA 或混合 CA 和 CAB 来改变。
- 可调节亲水性/疏水性以实现目标释放速率



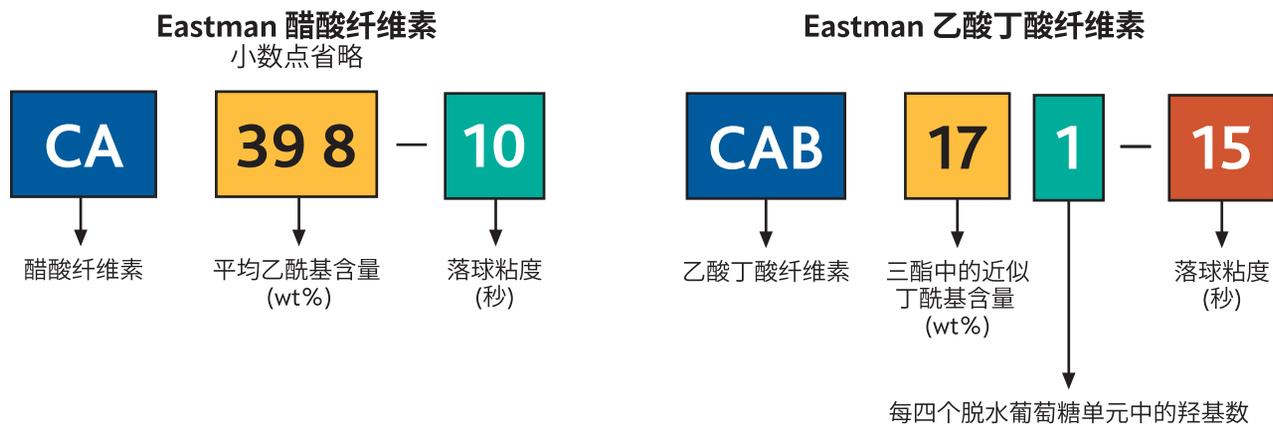
图 1.纤维素酯的结构式



命名法

关于 Eastman 纤维素酯易于使用的命名法, 参见图 2。名称由三部分组成。第一部分代表酯类型: 醋酸纤维素为 CA, 乙酸丁酸纤维素酯为 CAB。对于 CA, 字母前缀后的三位数字表示乙酰基的重量含量, 省略了第二位和第三位数字之间的小数点。对于 CAB, 字母前缀后的前两位数字表示三酯阶段的丁酰基含量; 第三个数字表明每 4 个脱水葡萄糖单元的羟基单元数。名称后缀表示酯在指定溶剂系统中的落球粘度, 与聚合作用或分子量相关。

图 2. Eastman 纤维素酯命名法



纤维素酯性质

物理和化学性质

一般而言,纤维素酯的物理性质取决于纤维素链长度以及连接到链上的酯基的类型和数量。表1列出的是市场上有售的可用于制药应用的Eastman 非肠溶性纤维素酯的物理和化学性质。

表 1. Eastman 纤维素酯的物理和化学性质^a

类型	粘度 ^b 泊	乙酰基		丁酰基		羟基		熔程 (°C)	T _g , ^d °C	M _n , ^e k
		%	DS ^c	%	DS	%	DS			
CA 320S NF/EP	2.1	32.0	1.8	—	—	8.7	1.2	230-250	180	20
CA 398-10 NF/EP	38.0	39.8	2.4	—	—	3.5	0.6	230-250	186	40
CAB 171-15 NF	57.0	29.6	2.0	17	0.8	1.0	0.2	230-240	161	65

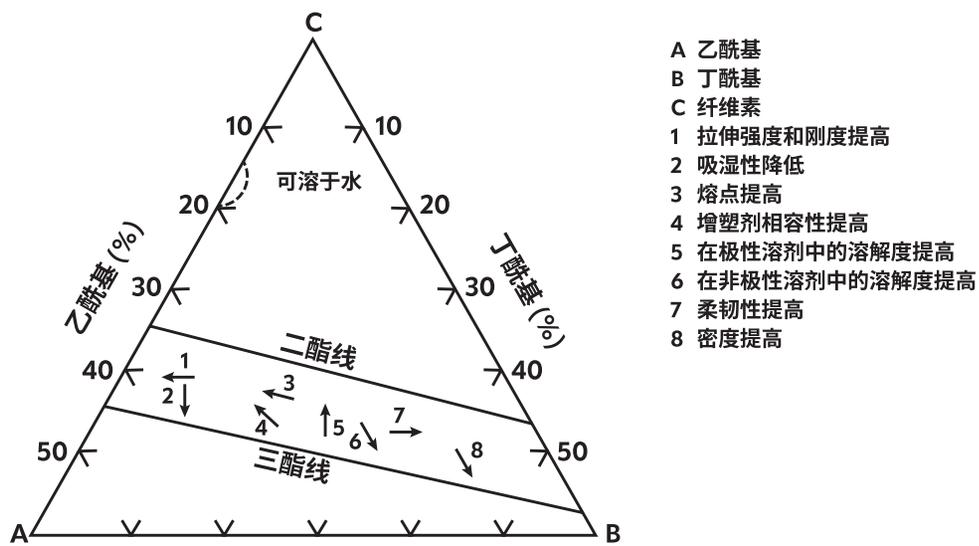
^a 本文报告的是平均生产批次的特性。Eastman 不承诺在任何特定装运货物中的材料将完全符合上文列出的特性。

^b ASTM D817 和 D1343。 ^c 取代度。 ^d 差示扫描量热测定 (DSC) 第二次加热运行。

^e THF (针对 CA 398-10 NF/EP 和 CAB 171-15 NF) 和 NMP (针对 CA 320S NF/EP) 中的数均分子量。

如图 3 所示,纤维素酯的物理性质取决于纤维素主链上的酰化的数量和类型。对于 CA,随着乙酰基含量提高,渗透性降低,而耐溶剂性则提高。CAB 的疏水性高于 CA。

图 3. 成分组合对物理性质的影响



溶解度

表 2 列出了 Eastman 纤维素酯在常用药物溶剂中的溶解度。

表 2. Eastman 纤维素酯在选定溶剂中的溶解度^a

溶剂	CA 398-10 NF/EP	CA 320S NF/EP	CAB 171-15 NF
丙酮	可溶	不溶	可溶
丙酮/水 (90/10 wt%)	可溶	部分可溶	可溶
丙酮/水 (80/20 wt%)	可溶	可溶	部分可溶
乙酸乙酯 (EA)	部分可溶	不溶	可溶
异丙醇 (IPA)	不溶	不溶	不溶
丙酮/异丙醇 (50/50 wt%)	不溶	不溶	部分可溶
丙酮/异丙醇 (60/40 wt%)	可溶	不溶	可溶
乙醇	不溶	不溶	不溶
丙酮/乙醇 (50/50 wt%)	不溶	不溶	部分可溶
乙醇/乙酸乙酯 (50/50 wt%)	不溶	不溶	不溶
二氯甲烷 ^b	可溶	不溶	可溶
异丙醇/二氯甲烷 ^b (10/90 wt%)	可溶	不溶	部分可溶

^a聚合物浓度为 10wt%。 ^b聚合物浓度为 5wt%。

在制药领域的应用

Eastman 纤维素酯已用于多种制药应用,包括作为半透膜用于渗透性药物释放系统、作为包衣材料用于掩味和缓释以及作为粘合剂用于制备片剂。

用于渗透性药物释放系统的半透膜

渗透性药物释放系统通过使用渗透力实现对有效成分释放的控制,其优点是有效成分的释放速率不取决于生理环境。

由于其本身具有的渗透性和机械性能,CA 398-10 NF/EP 是最适合用于形成释放系统半透膜的材料之一。CAB 171-15 NF 也会形成半透膜,但所形成的半透膜与类似配方中的 CA 398-10 NF/EP 相比,渗透性低很多。一般而言,在含有相同增塑剂和相同增塑剂用量的类似配方中,CA 320S NF/EP 膜的渗透性最高,其次是 CA 398-10 NF/EP 和 CAB 171-15 NF。在膜的机械强度方面排列顺序则相反,其中 CAB 171-15 NF 最强,而 CA 320S NF/EP 最弱。基于某特定有效成分所需的指定渗透性,可以使用纤维素酯的组合来调整渗透性。例如,CA 398-10 NF/EP 可与 CA 320S NF/EP 组合,CA 398-10 NF/EP 也可与 CAB 171-15 NF 组合。



影响半透膜性能的因素有很多。要开发强健的产品配方,需要考虑配方的变量,例如聚合物类型、溶剂体系、所用增塑剂的类型和用量以及包衣加工条件。

配方对包衣膜渗透性的不同影响将在以下章节中介绍。

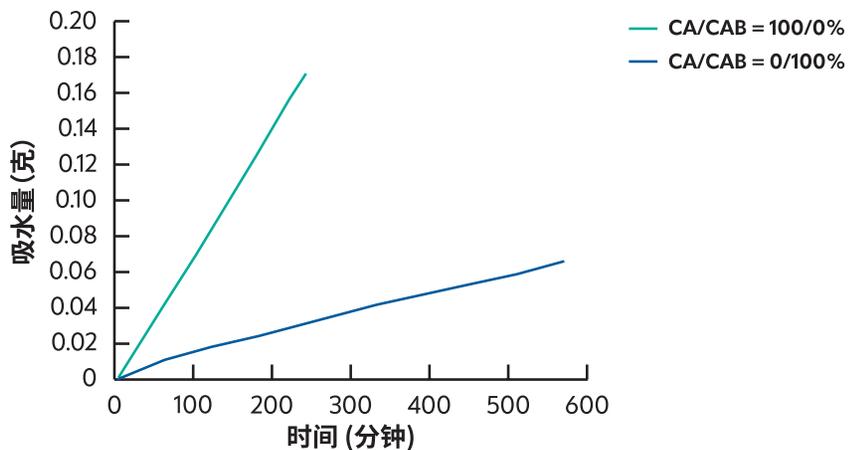
纤维素酯类型的影响

在相同的加工条件下,将 CA 398-10 NF/EP 或 CAB 171-15 NF 用于对相同配方的相同模型片剂进行包衣。

图 4 显示 CA 398-10 NF/EP 包衣膜的渗透性高出很多。

纤维素酯可以进行组合以调整包衣膜的渗透性。例如,CA 398-10 NF/EP 与 CA 320S NF/EP、CA 398-10 NF/EP 与 CAB 171-15 NF 均可组合。在 CA 398-10 NF/EP 与 CA 320S NF/EP 的组合中,包衣制剂的渗透性随着制剂中 CA 320S NF/EP 的用量增加而提高。¹ 在 CA 398-10 NF/EP 与 CAB 171-15 NF 的组合中,包衣膜的渗透性随着 CA 398-10 NF/EP 的用量增加而提高增加,水平介于 CA 398-10 NF/EP 和 CAB 171-15 NF 之间的范围内。

图 4. CA 398-10 NF/EP 和 CAB 171-15 NF 包衣膜的渗透性对比



增塑剂的影响

增塑剂通常与纤维素酯结合使用,以改变膜的物理性质。通常对于增塑的纤维素酯薄膜而言,随着增塑剂含量的增加,玻璃化转变温度降低,膜强度也会降低,而膜柔韧性则会提高。水蒸气透过率 (WVTR) 取决于所用增塑剂的类型。

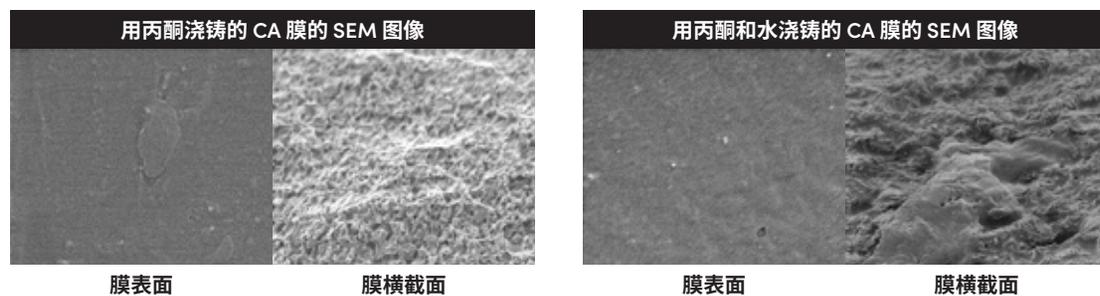
水溶性增塑剂可提高 WVTR;不溶于水的增塑剂则会降低 WVTR。²



溶剂系统的影响

将丙酮和丙酮/水 (94/6 wt%) 作为溶剂系统进行了研究。未增塑的纤维素酯膜在丙酮溶剂系统中为透明状，而在丙酮/水溶剂系统中为混浊状。扫描电子显微镜 (SEM) 显示，与用丙酮/水溶剂浇铸的膜相比，用丙酮溶剂浇铸的膜表面较光滑，横截面针孔较小。参见图 5。用丙酮制备的膜强度较高，韧性较好，而对水蒸气的渗透性较低。³

图 5. 浇铸醋酸纤维素膜的 SEM 图像



CA 398-10 NF/EP 聚合物中乙酰基含量的影响

CA 398-10 NF/EP 聚合物中的乙酰基含量范围为 39.3%–40.3%。包衣膜的渗透性随着 CA 聚合物中乙酰基含量的减少而提高。乙酰基含量变化超过 1.0% 左右时，对包衣膜的渗透性有一定的影响，而这种影响在很大程度上取决于配方。当配方中增塑剂和水的含量较高时，乙酰基含量对包衣膜的渗透性影响较小。⁴

用于掩味和缓释的包衣材料

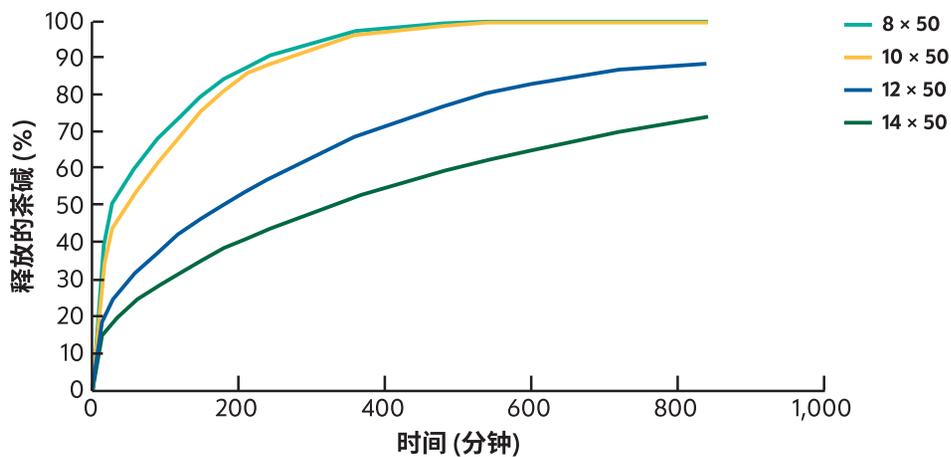
纤维素酯可用于给片剂包覆膜衣，以及对颗粒剂和小颗粒进行掩味。CA 398-10 NF/EP 已在此领域作为商用。

CAB 171-15 NF 可通过配制用于缓释应用。初步的实验室研究表明，CAB 可作为骨架材料用于压制片剂以实现缓释作用。⁵ 参见图 6。





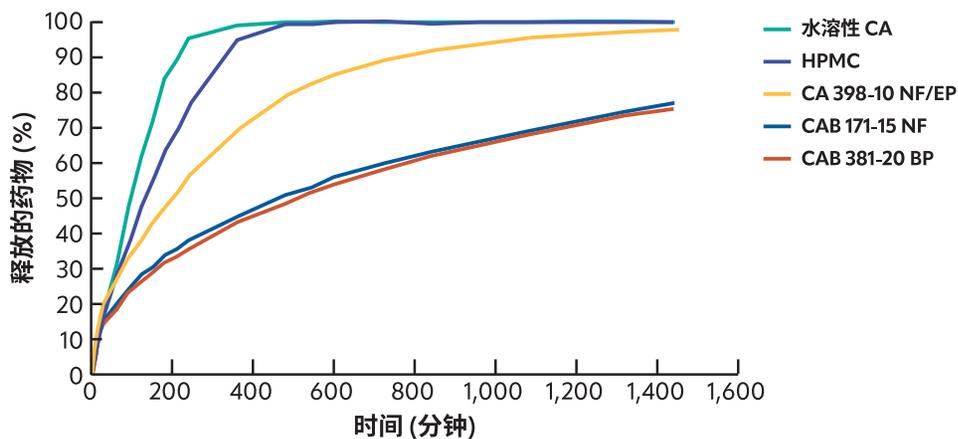
图 6. CAB 171-15 NF 片剂的茶碱释放曲线 - 同一制剂在四种不同压力下的释放曲线⁵



用于压片的粘合剂

在通过直接压制来配制片剂时, CA 和 CAB 可用作粘合剂, 这一点已得到证实。与使用 CA 398-10 NF/EP 的片剂相比, 使用 CAB 171-15 NF 配制的片剂表现出较慢的释放速率。参见图 7。

图 7. 茶碱在 pH 1.2 缓冲溶液中的释放曲线



选择或定制的纤维素酯均可以得出靶向释放曲线。

监管状况

Eastman 醋酸纤维素和 CAB 均按照现行良好生产规范 (CGMP) 制造而成。醋酸纤维素 CA 398-10 NF/EP 和 CA 320S NF/EP 符合美国国家处方集 (NF) 和欧洲药典 (EP) 所规定的要求。CAB 171-15 NF 符合 NF 要求。该产品在美国药典 (USP) 中收录为 Cellaburate (纤维醋丁酯)。

包装

Eastman 纤维素酯以纤维桶包装和密封, 纤维桶配有聚乙烯内衬和可重复使用的金属封口。这些容器应密封并防止潮湿或高湿度以延长期限。存放在阴凉干燥环境中的纤维桶, 在打开之前应令其温度与室温相当, 以防止内表面出现水分冷凝。

储存和处理

有关处理和储存 Eastman 产品的安全注意事项已列明于安全数据表, 可在 eastman.com 查看。在处理这些产品之前, 均应先获取并阅读这些公告刊物。

引用资料

¹Jinghua Yuan, Doug Dunn, Nancy Clipse, Ray Newton, "Permeability Study on the Coating Film Consisting of CA-398-10 NF/EP and CA- 320S NF/EP (CA-398-10 NF/EP 和 CA-320S NF/EP 包衣膜渗透性研究)", Drug Development & Delivery, March (2011)。

²Jinghua Yuan, Peter Shang, Stephen Wu, "Effects of Polyethylene Glycol on Morphology, Thermomechanical Properties, and Water Vapor Permeability of Cellulose Acetate-Free Films (聚乙二醇对无醋酸纤维素膜的形态、热机械性能和水蒸气渗透性的影响)", Pharmaceutical Technology, Vol. (25), No. (10), 62-74 (2001)。

³Jinghua Yuan, Doug Dunn, Nancy Clipse, Ray Newton, "Formulation Effects on the Thermomechanical Properties and Permeability of Free Films and Coating Films: Characterization of Cellulose Acetate Films (配方对游离膜和包衣膜的热机械性能和渗透性的影响: 醋酸纤维素膜的表征)", Pharmaceutical Technology, Vol. (33), No.(3), 88-100 (2009)。

⁴Jinghua Yuan, Andy Singleton, "Cellulose Acetate Butyrate for Sustained Release via Direct Compression (用于通过直接压片延缓释放的乙酸丁酸纤维素酯)", 海报在 AAPS (美国药物科学家协会) 2010 年年会上展示。

⁵Jinghua Yuan, Stephen Wu, "Sustained-Release Tablets via Direct Compression: A Feasibility Study Using Cellulose Acetate and Cellulose Acetate Butyrate (应用醋酸纤维素和乙酸丁酸纤维素酯的可行性研究)", Pharmaceutical Technology, Vol. (24), No. (10), (2000)。



其他信息

如需获取有关所有 Eastman 制药应用产品的更多信息、获得技术支持或索要样品, 请访问 eastman.com/pharma 或联系您的 Eastman 代表或授权 Eastman 经销商。

EASTMAN

Eastman公司总部

P.O. Box 431
Kingsport, TN 37662-5280 U.S.A.

美国和加拿大, 800-EASTMAN (800-327-8626)
其他位置, + (1) 423-229-2000

eastman.com/locations

虽然本文中阐述的信息和建议出于诚意提供, 但是Eastman Chemical Company (“Eastman”)及其子公司对其完整性或准确性不作任何声明或保证。您必须自行确定其对于您的自用、环境保护、您的员工及产品购买者的健康与安全的适用性和完整性。本文中包含的任何内容均不构成对使用任何产品、流程、设备或与任何专利冲突的配方所提出的建议, 并且我们不对相关使用不会侵犯任何专利做出任何明示或暗示的声明或保证。此处对于信息或信息所指代的产品不做任何关于适销性、适用于某特定用途或任何其他性质的明示或暗示的声明或保证, 并且本文中的任何内容均不会放弃卖方的任何销售条件。

可在线获取, 也可通过申请获取规定了处理和存放我们的产品时应遵守的安全预防措施的安全数据表。在处理我们的产品之前, 您应获取并审阅可用的材料安全信息。如果提及的任何材料并非我们的产品, 则应遵守其制造商建议的适当工业卫生和其他安全预防措施。

© 2023 Eastman。本文中引用的Eastman品牌是Eastman或其子公司之一的商标或根据授权使用。本文中引用的非Eastman品牌是其各自所有者拥有的商标。