

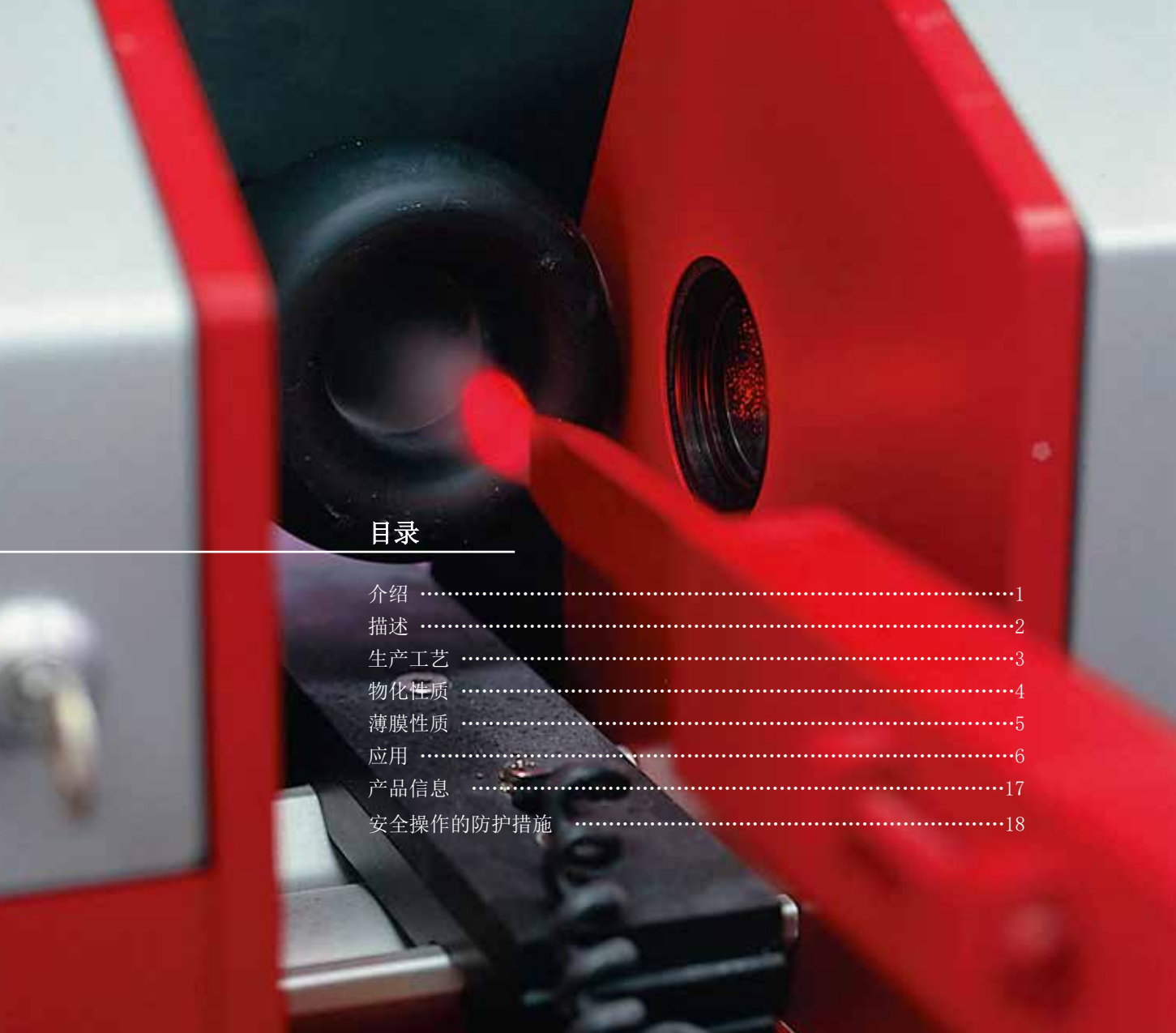
Shin-Etsu

醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 美国国家处方集

Shin-Etsu AQOAT[®]

肠溶包衣材料，固体分散体载体





目录

介绍	1
描述	2
生产工艺	3
物化性质	4
薄膜性质	5
应用	6
产品信息	17
安全操作的防护措施	18

介绍

Shin-Etsu AQOAT®（发音：“Ay-coat”），醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯是一种肠溶包衣材料，于1987年在日本首次获得批准。

2004年1月，除日本以外，此产品在韩国、一些欧洲国家和美国获得批准。位于日本的生产工厂于2000接受了FDA审查，并于2016年声明了自主确定的公认安全GRAS状态。此产品的特性表明，除了传统的肠溶包衣材料外，它具有许多应用。

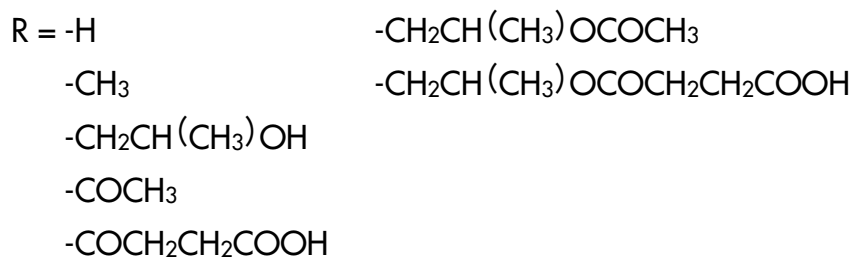
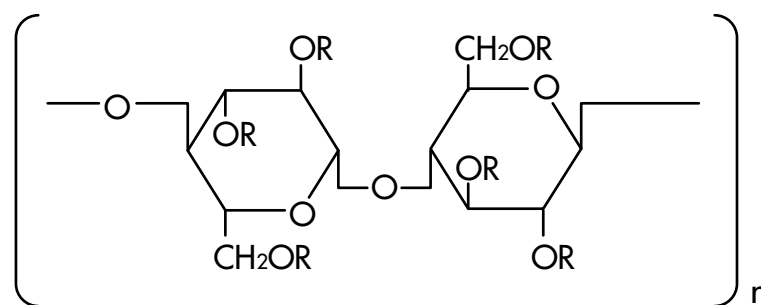
本手册简要介绍了醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯的特性。如果您有任何问题，请联系我们以获得进一步的信息。



描述

商品名	Shin-Etsu AQOAT®
通用名	醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 美国国家处方集 醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 日本药典
简写	HPMCAS
IUPAC名称	纤维素，2-羟丙基甲基醚，醋酸氢化丁二酸二乙酯
CAS注册号	71138-97-1
药典标准	JP（日本药典），2012年10月以后版本 NF（美国国家处方集），2005年8月以后版本

结构式



生产工艺

Shin-Etsu AQOAT®的原材料是源自天然树木的高纯木浆。

生产的第一步是用木浆制备羟丙甲纤维素HPMC。羟丙甲纤维素是一种无毒材料，已经在制药、食品和化妆品工业中使用多年。

在羟丙甲纤维素的基础上，乙酰基和琥珀酰基取代主链上的羟基，这就生成了Shin-Etsu AQOAT®，醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯。



可选型号*

型号		乙酰基 %	琥珀酰基 %	平均粒径	标示黏度
微粉型	AS-LF	8	15	5μm	3mPa·s
	AS-MF	9	11		
	AS-HF	12	7		
颗粒型	AS-LG	8	15	1mm	
	AS-MG	9	11		
	AS-HG	12	7		

*这些数据仅代表典型值，非标准值。如需最新的标准，请联系我们。

物化性质

本产品有6个型号，具有不同的粒径和化学取代度。

下面的数据仅代表典型值，非标准值。

根据批号、型号和检测方法，数据稍有变化。



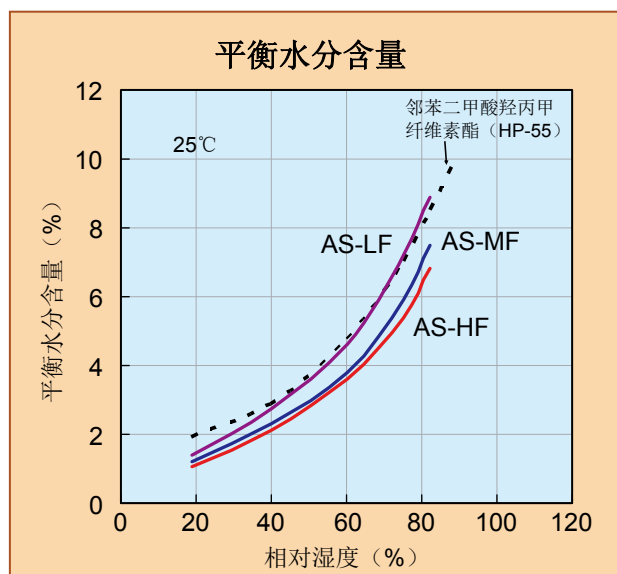
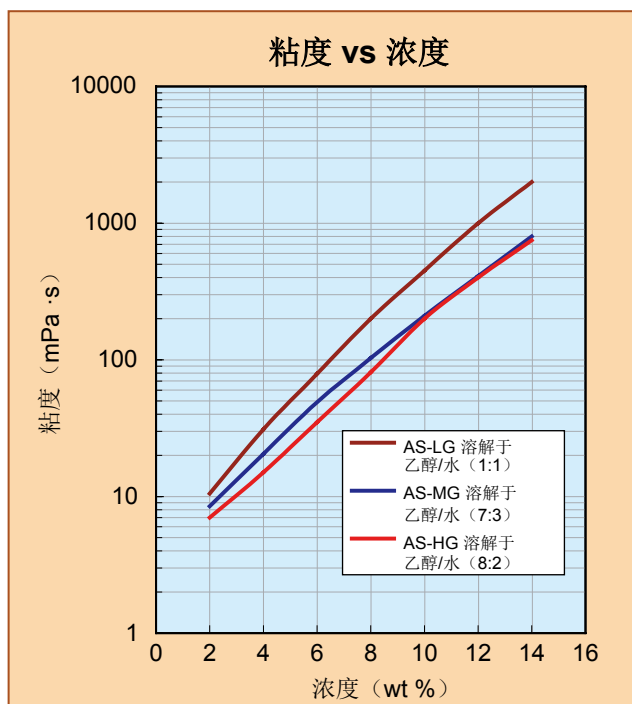
外观	白色略带微黄色粉末或颗粒，有轻微的醋酸气味，无味
真实密度	1.27 - 1.30 g/cm ³ (用氦比重计测得)
堆密度	微粉型: 0.2 - 0.3 g/mL, 颗粒型: 0.2 - 0.5 g/mL
轻敲密度	微粉型: 0.3 - 0.5 g/mL, 颗粒型: 0.3 - 0.6 g/mL
热分解温度	200 °C

溶解性

	AS-LF AS-LG	AS-MF AS-MG	AS-HF AS-HG
丙酮	S	S	S
甲醇	S	S	S
99%乙醇	P	P	P
二氯甲烷	P	P	S
乙醇 - 水 (8:2)*	S	S	S
乙醇 - 水 (1:1)*	S	S	S
二氯甲烷 - 乙醇 (1:1)*	S	S	S
二乙基醚	I	I	I
纯净水	I	I	I
10% - NaOH	S	S	S
10% - Na ₂ CO ₃	S	S	S

S = 溶解 (溶液可能稍微不透明)
P = 部分溶解或膨胀

I = 不溶
* 重量比



薄膜性质

玻璃化温度*

醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯（所有型号）	122°C
邻苯二甲酸羟丙甲纤维素酯（HP-55）	138°C
羟丙甲纤维素（Pharmacoat 603）	150°C

*玻璃化温度（T_g）是采用差示扫描量热法按照以下条件测得的。
 仪器：DSCQ2000（TA仪器）
 加热速率：10°C/分钟
 指的是第二次运行的氮气气氛
 样品量：3mg

薄膜样本由有机溶剂浇铸制成。

薄膜强度（ASTM）

	AS-LG	AS-MG	AS-HG
破裂时的抗张强度（MPa）	52	51	55
延展率（%）	8.4	7.2	4.3

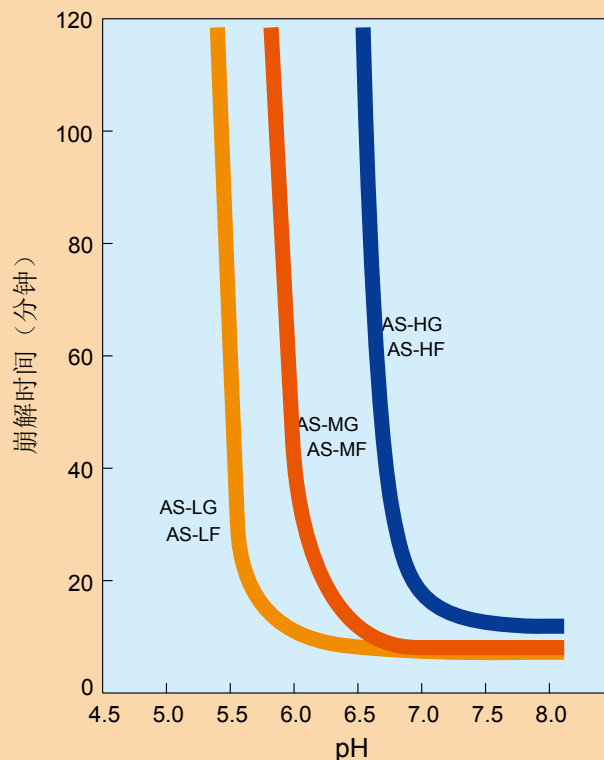
水蒸气渗透性（0%/75%RH）

AS-LG	165(g/m ² /24小时)
AS-MG	185
AS-HG	210

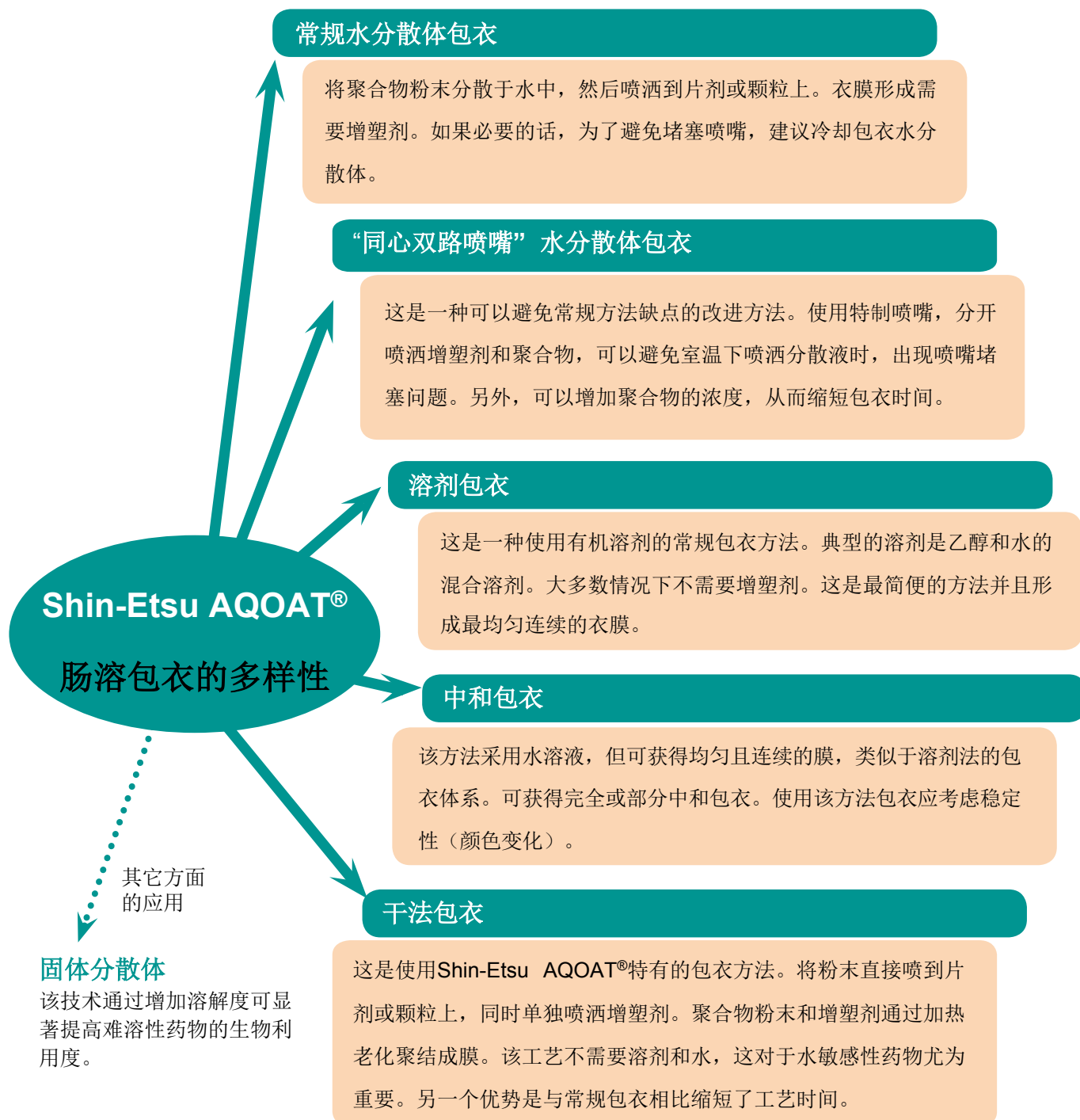
不同pH下薄膜的溶解性

浇铸膜被切成1cm×1cm、厚100μm的样本，并放入USP崩解测试仪内的受试缓冲液中。然后测定薄膜样本的崩解时间。崩解时间取决于型号、pH和缓冲液。

USP磷酸盐缓冲液 & USP邻苯二甲酸盐缓冲液* [NaOH - KH₂PO₄, NaOH - C₆H₄ (COOH) COOK]



*~pH 5.6: USP邻苯二甲酸盐缓冲液
 pH 5.8~: USP磷酸盐缓冲液

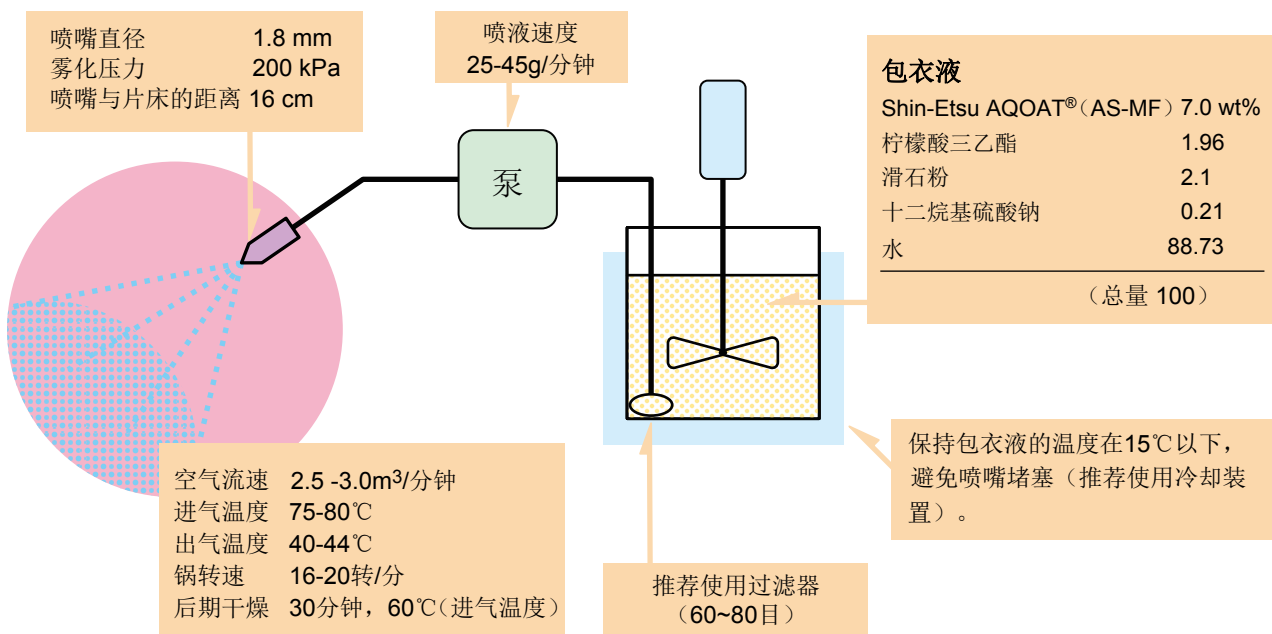


常规水分散体包衣

100 kg规模



Shin-Etsu AQOAT®最初研发用于水分散体包衣。微粉型聚合物粉末分散于水中，然后喷洒到片剂上。薄膜的形成需要增塑剂。下面的参数是基于使用侧开口包衣锅，5kg规模的实验室片剂包衣操作。因为粉末聚合物水分散体粘度低且不易粘连，所以可高速喷雾。



100 kg规模



包衣结束后，与其它肠溶包衣材料相比，包衣锅内非常干净，节省了清洗时间。

◆ 包衣液成分

对于水分散体，选用微粉型。聚合物的最大浓度是7%。更高的浓度可能会堵塞喷嘴。柠檬酸三乙酯（TEC）是推荐与Shin-Etsu AQOAT[®]一起使用的增塑剂。

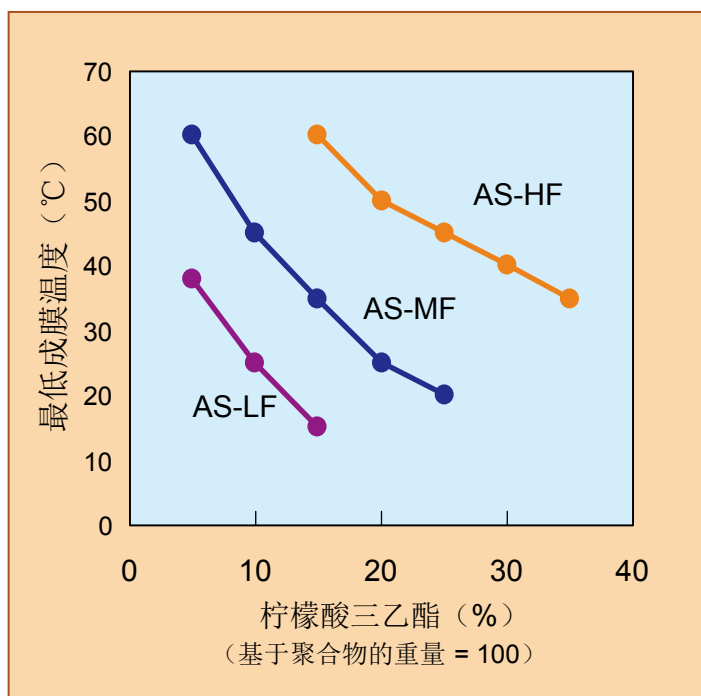
TEC最合适的添加量与Shin-Etsu AQOAT[®]型号有关（见本页下面的表格）。十二烷基硫酸钠是润湿剂，促进聚合物在悬浮液中的分散。滑石粉用作抗粘剂，典型添加量为基于聚合物的30%。



◆ 包衣液的制备

在加入成分之前，水温应在10~25℃以下。搅拌条件下，首先溶解TEC和十二烷基硫酸钠于水中。当TEC完全溶解后，逐渐加入Shin-Etsu AQOAT[®]和滑石粉。当粉末分散均匀后，包衣液就可以使用了。为了防止喷嘴堵塞，建议用冰浴或电冷却器冷却包衣液，如果需要，最好保持在15℃以下，继续轻轻搅拌。

水分散体的最低成膜温度



Shin-Etsu AQOAT[®]水分散体的最低成膜温度MFT取决于聚合物的取代类型和增塑剂含量。该图显示了对于每种型号含有不同量TEC的水分散体的MFT。该水分散体中含有7%的Shin-Etsu AQOAT[®]，不同量的TEC和0.21%的十二烷基硫酸钠。基于这些特性，确定每种型号的增塑剂常规添加量，见下表。

TEC在水分散体中的常规添加量*

AS-LF	20 %
AS-MF	28 %
AS-HF	35 %

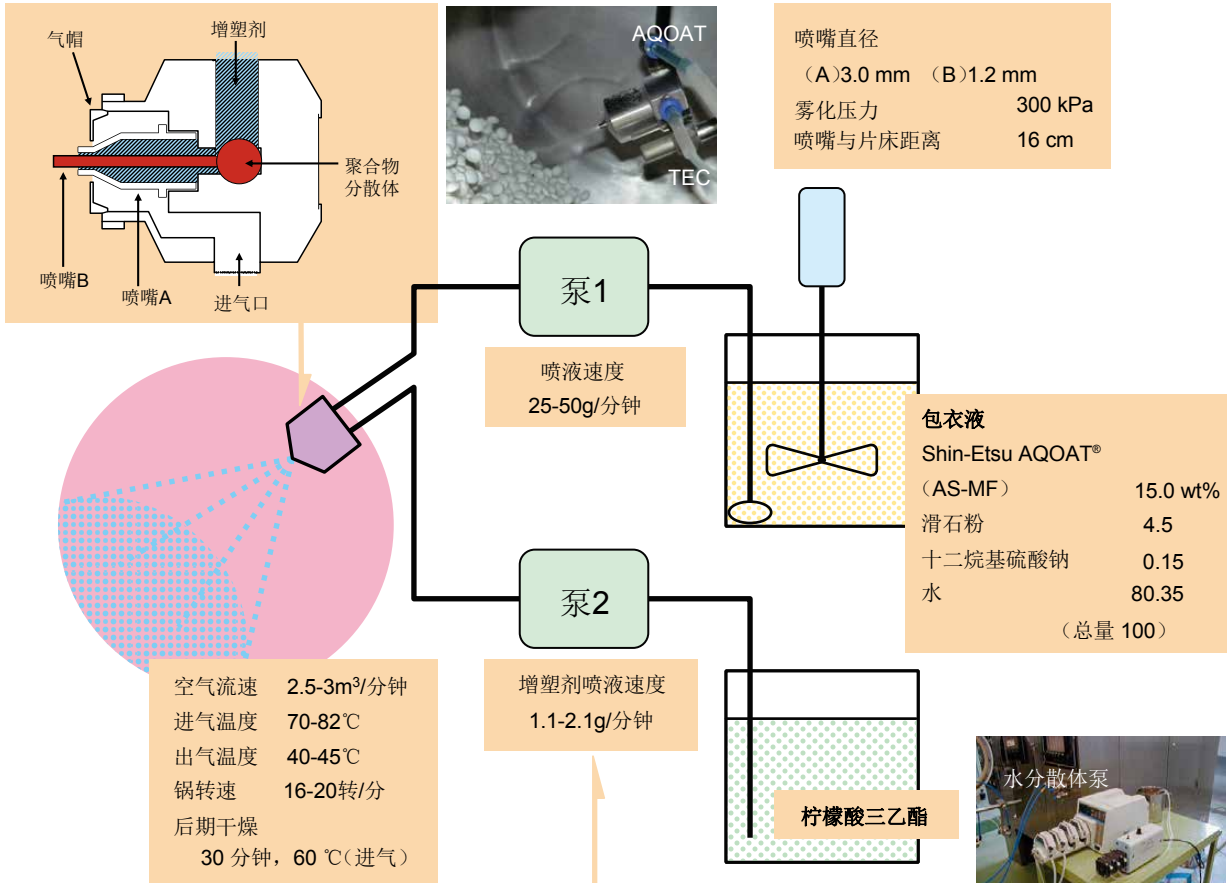
*基于聚合物的重量 = 100 %

“同心双路喷嘴”水分散体包衣



因发现聚合物和增塑剂的强粘合性会导致喷嘴的堵塞，为解决这个问题，“同心双路喷嘴”水分散体包衣技术应运而生。该方法的关键是分别喷雾两种组分。使用这种技术，不会出现堵塞问题，也不需要像常规水分散体包衣那样冷却包衣液。聚合物的浓度相比常规水分散体包衣可增加，以便缩短工艺时间。该方法使用了如下所示的新型同心双路喷嘴。

同心双路喷嘴

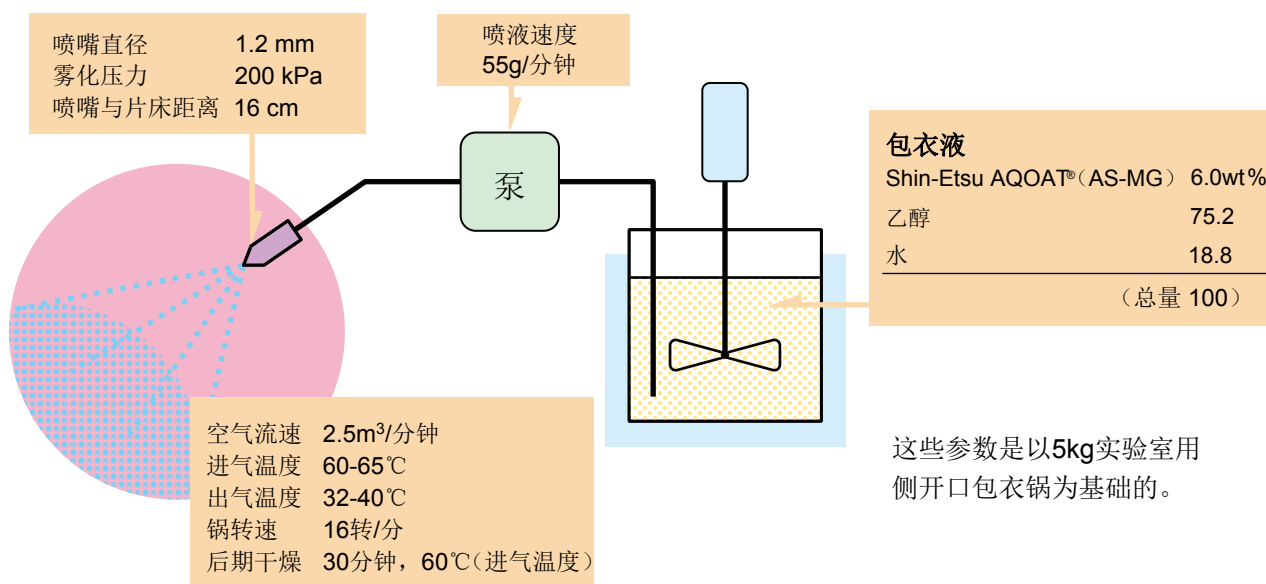


这些参数是以5kg实验室用侧开口包衣锅为基础的。

调整喷液速度以使聚合物和TEC的比例适合。

溶剂包衣

使用有机溶剂配制溶液时，选用颗粒型（AS-LG, AS-MG或AS-HG），因为微粉型可能会导致结块。二氯甲烷混合溶剂曾经被用作典型溶剂，但是因为环境问题，现在优先选用醇-水混合溶剂。在大多数情况下，是不需要增塑剂的。该方法制备的包衣层是这里所涉及的所有方法中最均匀连续的。



中和包衣

氨是该体系的常规中和剂。典型的包衣液处方如下所示。

Shin-Etsu AQOAT®(AS-MG)	7.0wt%
滑石粉	2.1
氨	0.13(NH ₃)
水	90.77

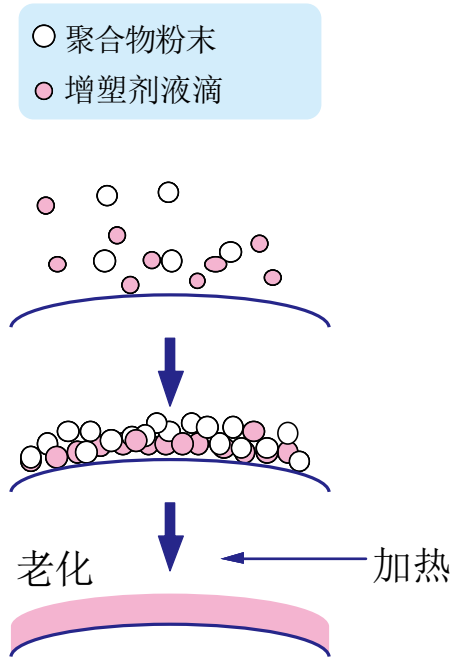
氨的最佳添加量取决于Shin-Etsu AQOAT®型号。对于AS-LG型号，通常添加氨水，纯氨量是聚合物重量的2.6%。对于AS-MG和AS-HG，氨的最佳添加量分别是1.9%和1.1%。因为处方的pH大约是7.0，所以没有氨味。在大多数情况下，不需要增塑剂。

该工艺参数与常规水分散体包衣相似，例如羟丙甲纤维素（例如：对于5kg批次：进气温度80-83°C，出气温度42°C，喷雾速度30g/分钟）。

在干燥过程中，氨会逐渐蒸发。与其它肠溶聚合物相比，如邻苯二甲酸羟丙甲纤维素酯，氨蒸发更快。包衣膜均匀连续，就像用溶剂包衣的一样，尽管药片在抗胃酸实验中表面完整，但是包衣膜会吸收更多的酸性介质。在储存试验期间，衣膜也易于变色。因此使用该方法对片剂和丸芯进行包衣时，请在商业化生产前认真考察其稳定性。

在该体系中，可以使用碱性氨基酸如L-精氨酸代替氨。聚合物部分中和，可以提高聚合物用量、缩短处理时间。

干法包衣



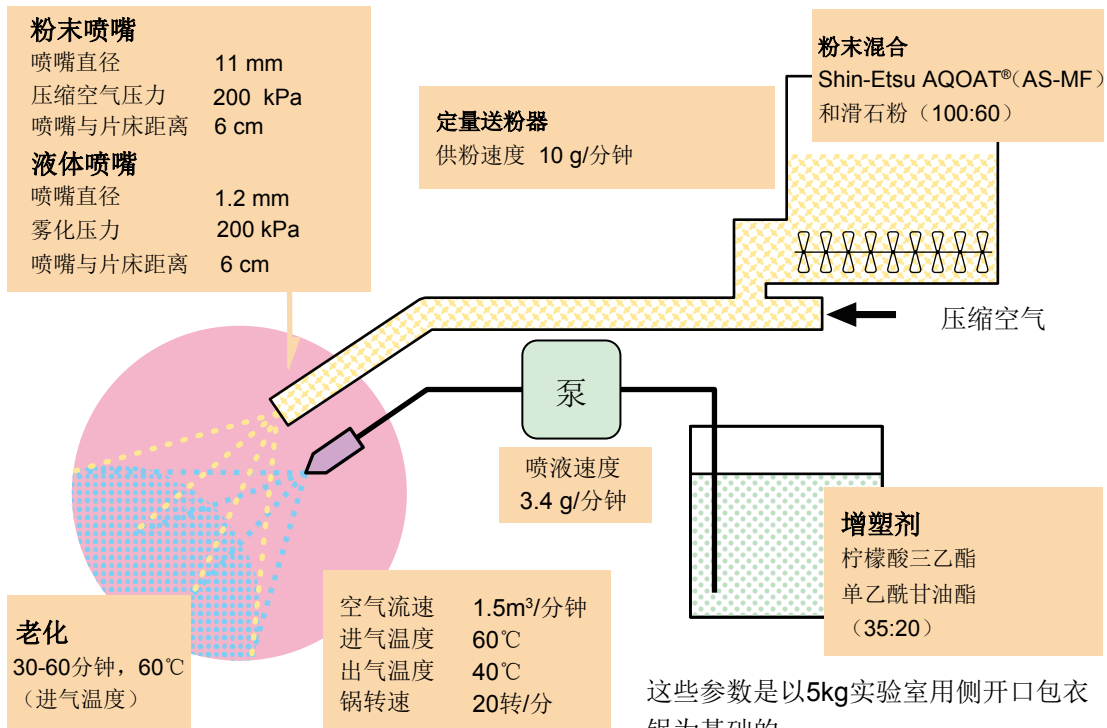
“干法包衣”是一种独特的包衣技术，是将聚合物粉末直接喷洒到片剂或颗粒上，粉末层通过老化快速聚合成膜。2000年一家日本制药企业首次用Shin-Etsu AQOAT[®]将该技术商业化。

干法包衣需要更多量的增塑剂，因此与其它包衣方法相比也需要更多的包衣量。但是，当活性成分是水敏感性和不想使用有机溶剂的时候，采用该技术特别有利。

使用带有粉末送料系统的常规包衣设备，该技术可适用于片剂和颗粒剂。请向销售代表咨询更多的信息。

基本处方

粉末	Shin-Etsu AQOAT [®] (AS-MF)	100份
	滑石粉	60
液体	柠檬酸三乙酯	35
	单乙酰甘油酯	20



实验室干法包衣的图片

片剂包衣
(侧开口包衣锅)



送粉器

颗粒包衣
(流化床)



送粉

颗粒包衣
(离心造粒机)



增塑剂喷嘴

包衣性能

这些数据是基于5 kg规模的实验室试验，采用侧开口包衣锅，空白片直径8 mm。

包衣方法的比较

包衣方法	包衣液的标准聚合物浓度 (%)	耐胃酸的标准包衣量 (增重%)		工艺时间 (分钟)	优点	缺点
		聚合物	总固含量			
水分散体 (常规)	7	7	11	154 ^{*1}	无溶剂	喷嘴堵塞
水分散体 (双喷嘴)	15	9	14	96 ^{*1}	无溶剂, 快速	需要特殊喷嘴
乙醇-水	6	8	8	149 ^{*1}	简单, 无增塑剂	成本高, 残留溶剂
氨中和	7	8	11	220 ^{*1}	无溶剂, 无增塑剂	变色
干法包衣	(100)	10	22	135 ^{*2}	无水, 快速	需要送粉器

*1 包括包衣后的30分钟干燥时间。

*2 包括替代后期干燥的60分钟老化时间。

稳定性

		水分散体 (常规)	水分散体 (双喷嘴)	乙醇-水	氨中和	干法包衣 ^{*2}
		起始	耐胃液性 ^{*1}	3.5	3.4	5.8
	在pH6.8介质中的崩解时间 (分钟)	9	11	9	10	13
在40°C, 相对湿度75%条件下储存6个月 (密封包装)	耐胃液性 ^{*1}	3.4	3.9	5.5	4.4	1.5
	在pH6.8介质中的崩解时间 (分钟)	10	12	9	10	14

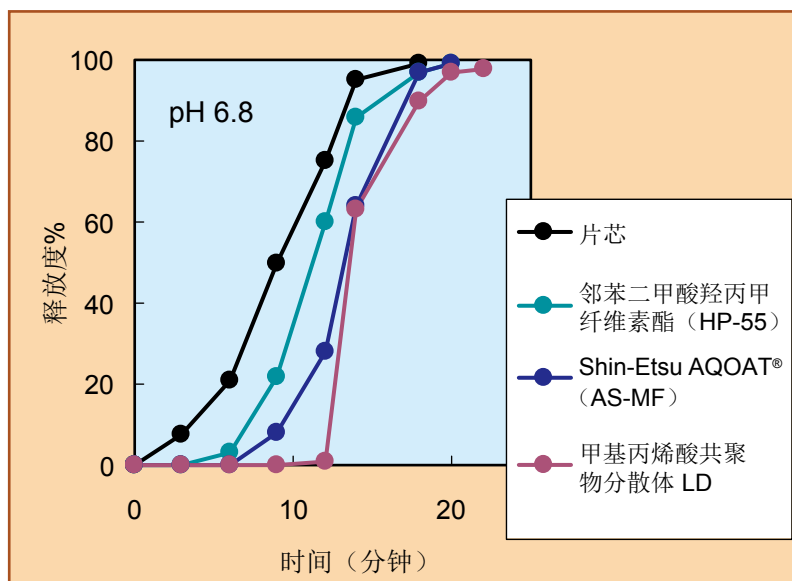
*1 经过2小时崩解试验后酸性介质 (pH1.2) 的吸收百分比 (试验后所有片剂保持完整)。

*2 用棕榈蜡进行外层包衣。



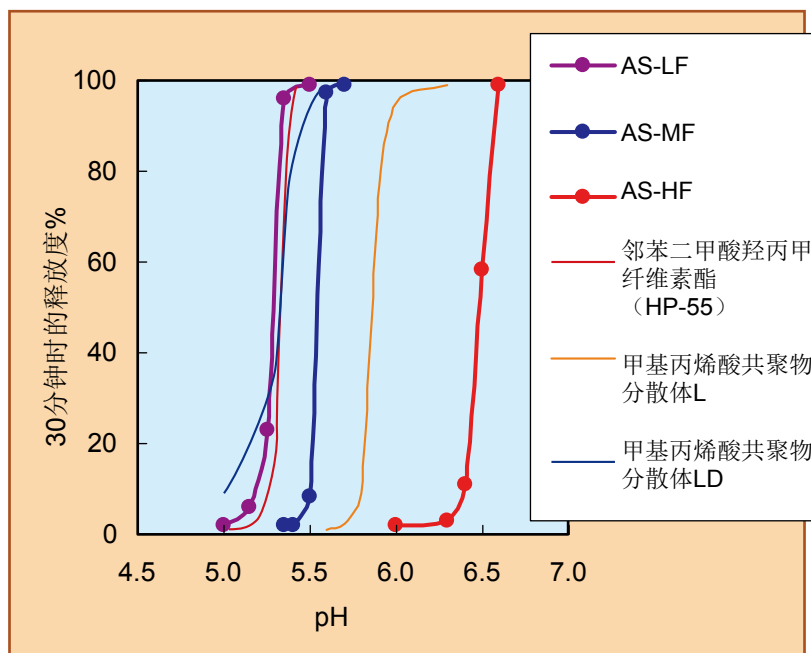
◆pH 6.8条件下的药物释放

使用不同肠溶包衣材料对核黄素片进行包衣。将片剂置于pH1.2的溶液中2小时，包衣片仍保持完整，并且没有药物释放。如图所示，为pH 6.8时药物的释放曲线。所有样品的包衣量均为9%。



◆药物释放 vs pH

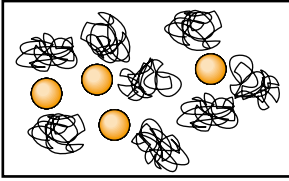
用不同肠溶包衣材料，通过流化床对核黄素颗粒进行包衣。使用溶出仪（桨法100转/分）测试核黄素在30分钟内的释放百分率。使用USP磷酸盐缓冲液和邻苯二甲酸盐缓冲液作为测试溶液。



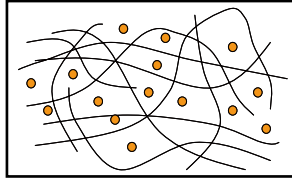
Shin-Etsu AQOAT®的三种型号的药物释放显示了不同模式的pH值依赖性。AS-LF显示了与甲基丙烯酸共聚物分散体LD或HP-55（邻苯二甲酸羟丙甲纤维素酯）类似的曲线。其它两种型号在更高的pH值下释放药物。这些特性使该材料可以应用于在胃肠道的某一特定位置靶向释放药物的控释制剂。

固体分散体

物理混合物



固体分散体

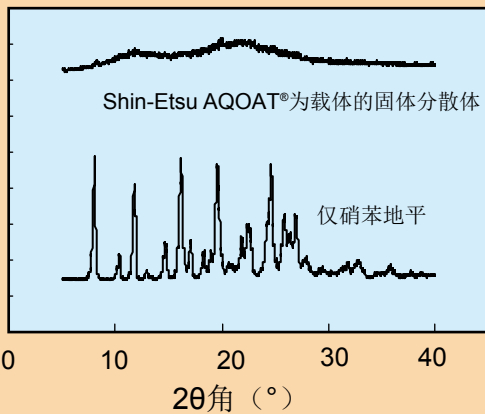


● 药物（晶体） ● 药物（分子）

~ 载体（聚合物）

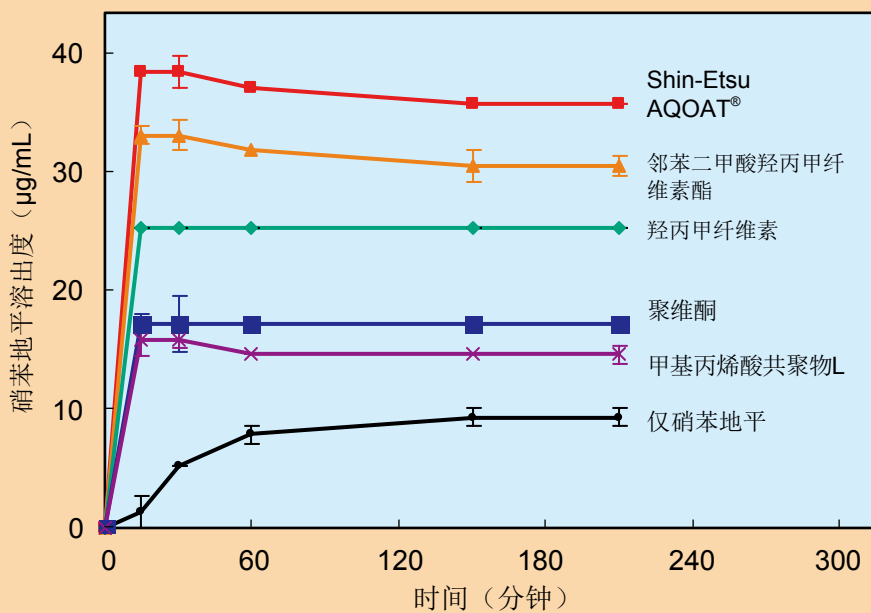
“固体分散体”是一种通过增加溶解度来提高难溶性药物生物利用度的技术。典型的制备方法是将药物和聚合物（载体）溶于共溶剂中，然后将该溶液喷雾干燥或包衣到一些片芯和丸芯上。得到的固体是聚合物和药物的“分子矩阵”，与药物的原始溶解度相比其溶解度显著提高。据报道，在该应用中Shin-Etsu AQOAT®比其它药物聚合物更有效地提高难溶性药物的溶解度（Tanno et al., 2004）。

X射线衍射光谱（硝苯地平）



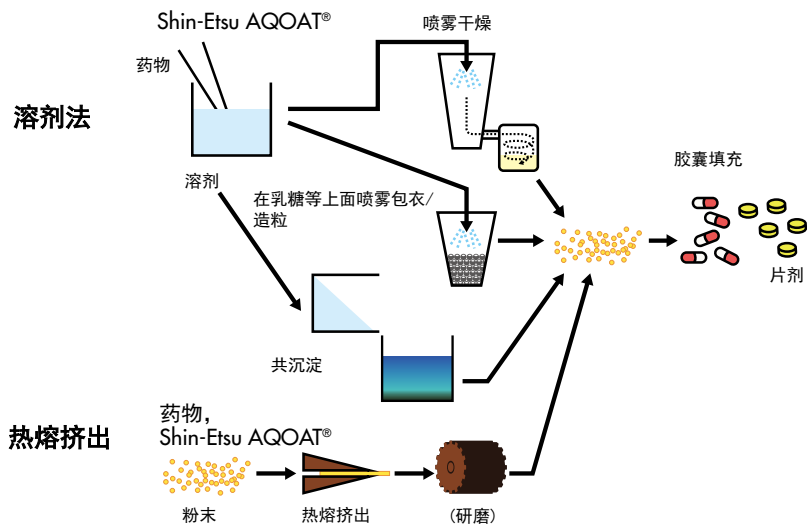
曲线图表示硝苯地平（一种难溶药物）固体分散体的数据。固体分散体通过喷雾干燥法制备。在X-射线衍射分析中，固体分散体的硝苯地平晶体峰消失，与使用其它不同载体的固体分散体相比，使用Shin-Etsu AQOAT®的固体分散体的药物溶解性显著提高。

不同载体硝苯地平固体分散体的溶出曲线（pH 6.8）



◆制备方法

固体分散体可以通过多种方法制备。Shin-Etsu AQOAT®因其在有机溶剂中的溶解性和相对较低的玻璃化温度（T_g）而适用于每种方法。根据药物溶解性和玻璃化温度等条件，选择合适的方法。



◆处方示例

1) 喷雾包衣

处方	wt%
(包衣液)	
硝苯地平	5
Shin-Etsu AQOAT®(AS-MG)	10
(片芯)	
L-HPC (LH-B1)	40
填充剂	45
(乳糖和玉米淀粉)	

流化床制粒

设备: Multiplex MP-01 (Powrex, 日本)
 进气温度: 60°C
 流化空气: 60-71 m³/小时
 喷雾速度: 10 g/分钟
 喷嘴压力: 150 kPa
 溶剂: 乙醇/水 (8/2, 质量比)
 含量: 硝苯地平 3%; HPMCAS 6%

片剂制备

用旋转压片机将颗粒压制成片剂。
 (直径9 mm, 片重210 mg, 主压: 195MPa, 预压: 65MPa)

2) 热熔挤出

处方	wt%
布洛芬	33
Shin-Etsu AQOAT®(AS-LF)	67

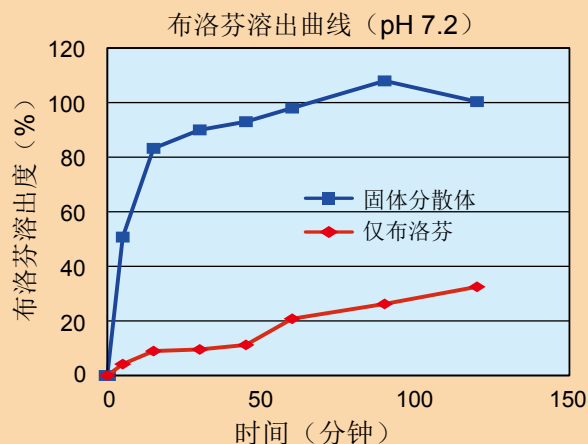
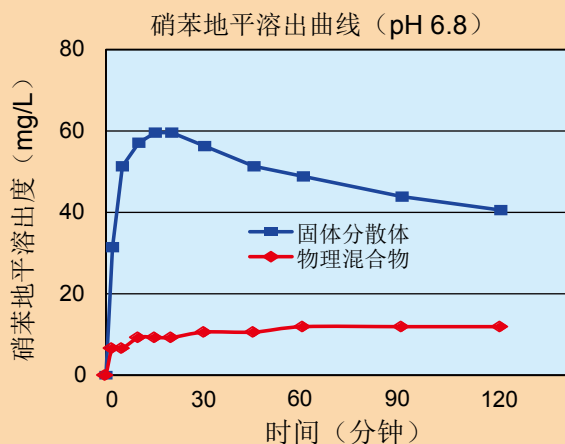
布洛芬和AS-LF以1:2(重量比)的比例在涡轮混合器中混合10分钟。

热熔挤出

工艺参数
 设备: Pharmed, Thermo Scientific, 英国
 进料器: Brabender, 德国
 长径比: 40:1, 0.2 kg/小时
 螺杆转速: 150转/分钟
 温度曲线: 如下表所示

区域编号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	模具
温度 °C	20	50	70	90	100	100	100	100	100	100

收集挤出物并使其冷却。使用造粒机将收集的样品切成粒料
 (Varicut, Thermo Scientific, 英国)。



产品信息

型号如下表所示。

如需最新的产品标准，请与我们联系。

型号	粘度* (mPa·s)	甲氧基含量 (%)	羟丙氧基含量 (%)	乙酰基含量 (%)	琥珀酰基含量 (%)	颗粒	pH溶解性
LF	2.4 - 3.6	20.0 - 24.0	5.0 - 9.0	5.0 - 9.0	14.0 - 18.0	细粉**	≥ 5.5
LG						粗糙	
MF		21.0 - 25.0	5.0 - 9.0	7.0 - 11.0	10.0 - 14.0	细粉**	≥ 6.0
MG						粗糙	
HF		22.0 - 26.0	6.0 - 10.0	10.0 - 14.0	4.0 - 8.0	细粉**	≥ 6.5
HG						粗糙	

* 20°C下2wt%氢氧化钠溶液的粘度。

** D50: 不超过10µm, D90: 不超过20µm, 通过激光衍射法测得。

包装

25 kg - 纸板桶内衬双层聚乙烯袋

1 kg - 双层聚乙烯袋



安全操作的防护措施

警告：可能在空气中形成可燃粉尘浓度。

操作时，避免空气中粉尘的积聚和悬浮。
远离热源，火花和火焰。禁止在此材料附近进行研磨，焊接或吸烟。

建议采用美国国家消防协会NFPA654《易燃颗粒物制造、加工和处理过程中防止火灾和粉尘爆炸标准》和NFPA 77《关于静电的推荐实施规程》中概述的一般预防措施。

AQOAT® (AS-HF)的粉尘爆炸参数

● Kst ¹⁾	351 bar·m/s
● ST分级 ¹⁾	ST-3
● 最大爆炸压力 ¹⁾	9.0 bar
● 最大压力上升速度 ¹⁾	710 bar/s
● 最小爆炸浓度 ¹⁾	40 - 50 g/m ³
● 最小点火能 ¹⁾	3 - 5 mJ

1) 内部数据由Chilworth Technology Inc., New Jersey, USA测定。

注意：可能导致眼部刺激

避免接触到眼睛、皮肤和衣服。
操作后需要彻底的冲洗。
被污染的衣服在再次使用前应洗净。
仅在充分排气通风的情况下使用。
遵守有组织的清扫计划。
保持地面和设备清洁。

紧急情况 and 急救程序

如吸入：移至新鲜空气处。如果停止呼吸应立即做人工呼吸。并立即采取医疗措施。

如果眼睛接触：张开眼睑，用大量清水冲洗眼睛。并立即采取医疗措施。

如果皮肤接触：用流动的水清洗。

如果原料溢出或泄露

按以下步骤操作。

- 着适当的防尘口罩、橡胶手套、橡胶靴子和护目镜。
- 用吸尘器或清扫工具清扫溢出物。防止粉尘产生。将溢出物放在适当的容器中进行废物处理。
- 保持通风并清洗有溢出物的地点。
- 再次使用工作服前请清洗已被污染的衣服。

储存

保持干燥。储存时远离热源和阳光。
储存在密闭容器里。

处理

内容物：处理不能使用的内容物应依照适合的联邦政府、州及地方法律。更多信息可以咨询代理商。
容器：不要重复使用容器。处理空的容器应按照联邦政府、州及地方权威机构认可的程序。

使用前请仔细阅读和理解产品安全说明书（SDS）。

注意：

据我们所知，本册所有的信息和资料是准确可靠的，但是这些数据不作为保证和担保，仅作为推荐和建议。我们基于用户会自行检测我们的产品以决定其是否适合特定应用的理念来销售所有的产品。用户也应保证根据这些数据、推荐和建议来使用产品而不侵犯任何专利权，所以信越不承担类似侵权的责任。我们特此声明拒绝对特殊目的的适销性或适用性进行担保。

信越化学工业株式会社

纤维素&药用辅料部

日本东京都千代田区丸之内1-4-1, 邮编100-0005

电话: 81-3-6812-2441 传真: 81-3-6812-2443

<http://www.metolose.jp/e>

Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.

Cellulose & Pharmaceutical Excipients Department

4-1, Marunouchi 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan, 100-0005

Tel: 81-3-6812-2441 Fax: 81-3-6812-2443

<http://www.metolose.jp/e>

中国区域代理: 大连业建贸易有限公司

辽宁省大连市沙河口区黄河路677号天兴罗斯福大厦1801室

电话: 0411-8452-1177 传真: 0411-8452-1199/2288

<http://www.dalian-diligence.com>

Chinese Distributor: Dalian Diligence Trade Co., Ltd.

Room No.1801, Tianxing Roosevelt Center, No.677 Yellow River Road, Shahekou Dist., Dalian, China.

Tel: 0411-8452-1177 Fax: 0411-8452-1199/2288

<http://www.dalian-diligence.com>
