



## 乙烯/醋酸乙烯酯共聚物推进医疗保健的创新应用

JOSE D. REYES

美国德克萨斯州, 塞拉尼斯公司

### 摘要

乙烯/醋酸乙烯酯共聚物 (EVA) 在医药包装、医疗器械和药物应用中拥有悠久的历史成功创新史。事实上, EVA在35年来一直在这些应用的创新中发挥作用。而且, 当前很多领域面临的挑战与日俱增, EVA将继续为这些领域提供解决方案。患者医疗保健服务的不断提高需要新的解决方案。 本文将对EVA创新在多种应用中的进步作用进行仔细研究, 从最初用于非肠道给药, 将救命药物运送到新兴细胞疗法领域中的干细胞低温储存袋, 到低小分子活性药物成分 (API) 的控释, 最终作为胃滞留给药载体, 用于快速发展的生物制剂和个体化用药领域中的大分子疗法。 EVA分子结构简单, 使其能以创新解决方案处理医疗保健中最具挑战性、最复杂的问题。 案例研究将对其每一个应用进行阐释。

### 简介

在我们当今所生活的时代, 医疗保健行业不断涌现令人振奋的创新成果。医疗器械行业和制药行业正在研

发能提供更好的患者护理和更高生活水平的创新产品。

这两个行业既有相同应用领域又有各自特定的领域, 这一点不足为奇。例如, 含有药物的静脉输液袋就证明了医疗器械和药品可以组合起来以满足患者需求。在医疗器械和药品各自独立工作的应用中, 可能要考虑比较睡眠呼吸暂停医疗器械和含活性药物成分的片剂。睡眠呼吸暂停医疗器械不含药品, 而且此片剂 (药品) 并非医疗器械的组成部分。

在这两个行业, 乙烯/醋酸乙烯酯共聚物 (EVA) 已使用多年; 而且在历史上, EVA在促进创新发展方面发挥了重要的作用。 在当前和将来, EVA能在细胞疗法和生物制剂控释等新兴领域中实现创新。 本文在下列章节中对EVA进行了简要概述, 然后提供了证明EVA促进医疗保健行业发展中创新应用的三个案例研究。

### EVA介绍

乙烯/醋酸乙烯酯共聚物由以下两种单体制成: 乙烯和醋酸乙烯酯 (VA)。 聚合作用可通过高压釜反应器或管式反应器实现。 图1阐释了聚合作用 (1)。

## 乙烯和醋酸乙烯酯的聚合

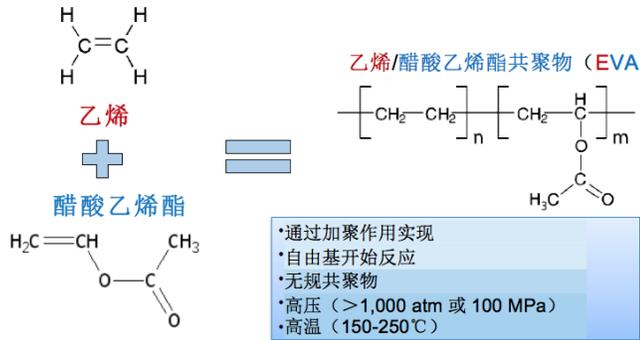


图1 EVA的聚合作用

加入聚合物主链的醋酸乙烯酯百分比可为0-40。当醋酸乙烯酯百分比为0时，从本质上来说，该聚合物为低密度聚乙烯。随着醋酸乙烯酯百分比上升，聚合物变得更柔韧、更透明。从将EVA变成粒状的角度来说，醋酸乙烯酯含量高于40%的EVA易成为一种可应对的挑战。EVA熔点受醋酸乙烯酯含量影响。熔点随醋酸乙烯酯含量的增加而降低。图2阐释了这一线性关系（2）。

### 峰值熔点（℃）与醋酸乙烯酯（%）

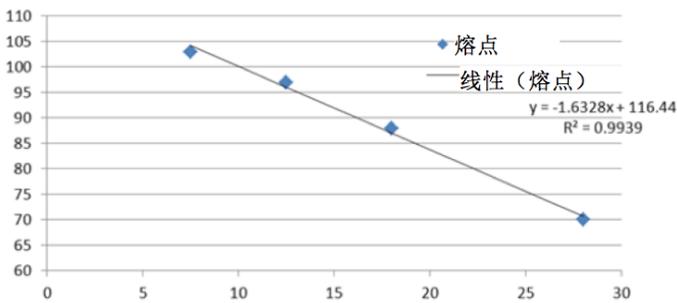


图2 熔点和醋酸乙烯酯百分比

在医疗器械应用中，EVA已商业化使用35余年。图3阐释了1960年EVA商业化上市后的一些事例。

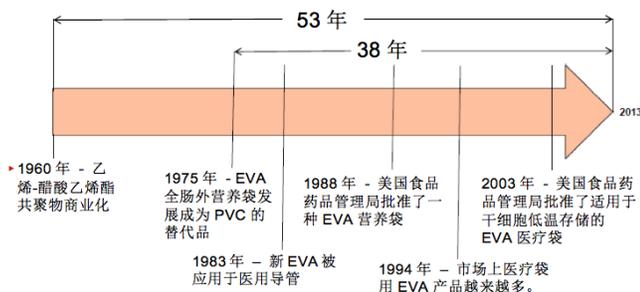


图3 EVA应用于医疗保健的时间表

## 案例研究1：静脉疗法和EVA

静脉疗法，即直接通过静脉输注药物或液体。多数静脉疗法是为了输注营养、氯化钠、氯化钾或蔗糖。约80%住院患者接受某种静脉疗法。1950年，哈佛大学外科医生、肾移植术的先驱——Carl Walter医生发明了医用塑料袋（3）。因此，可用塑料袋替代玻璃瓶，从而可减少破损，减轻运输重量；在危险而又紧急情况下，比如在战场或自然灾害，患者需立即得到关照，通常一直使用静脉管进行治疗，所以采用塑料袋更能安全地应对。很难估计快速可用的塑料静脉袋及其内容物已经拯救多少士兵的生命。1969年，宾夕法尼亚大学医生Stanley Dudrick进行了一项工作，这项工作最终为全肠外营养（TPN）奠定了基础。在20世纪七八年代，发现了PVC塑料静脉袋替代品，因为常用于PVC中的酞酸酯塑化剂可过滤营养液，包括脂质成分。

### 案例研究1 - EVA创新

人们发现EVA为全肠外营养袋提供了一个极佳的解决方案。无需加入塑化剂，EVA便有很高的柔韧性。其分子结构简单，增强醋酸乙烯酯单体可给予其柔韧性。醋酸乙烯酯含量越高（例如18-28%的含量），也会使透明度极佳。鉴于EVA极佳的流变学，优质膜是可能的。另一点重要性为乙烯醋酸乙烯酯能被结合构成袋。EVA赋予静脉营养袋极佳的生物相容性，如USP第六类测试所测量一样。

### 案例研究2 - 细胞疗法和EVA

本案例研究将局限于干细胞疗法领域，该领域是一个有希望治疗帕金森病、糖尿病、肌萎缩侧索硬化症和心脏病等疾病的极大领域。这些疾病的成功疗法已经让1-1.5亿美国患者得到治疗（5）。想一下胚胎干细胞的巨大潜力。胚胎干细胞是一种可分化成任何非身体组织的细胞。研究人员和医疗专业人员低温储存干细

胞，这样在需要时就可以得到。冷冻干细胞移植挽救了英国一名2岁学步幼儿的生命。她患有一种罕见的危及生命的急性髓细胞白血病，只有30%的预期寿命。她最终接受了源自东京的冷冻干细胞的移植，且得到完全恢复。哪种类型的医药包装用于储存这些珍贵的细胞呢？答案是EVA储存容器。

## 案例研究2 - EVA创新

干细胞储存温度为-156至-196°C (6)。多种材料已用于存储袋，包括EVA和氟化乙烯丙烯 (FEP) 或聚四氟乙烯 (PTFE)。在美国，EVA为低温储存容器最常用的材料。美国食品药品监督管理局医疗器械注册 (510K) 阐释了EVA的使用情况。鉴于EVA中的两个单体 (乙烯和醋酸乙烯酯) 设计，一个人若能看到其分子结构的简单性，就会观察到其明显有很多特点。各个单体的反应活性达到这样一个程度，即最终共聚物中乙烯和醋酸乙烯酯 (VA) 含量的总体构成比例约为各自投料比。因此，人们可通过改变醋酸乙烯酯含量来改变柔韧性和玻璃转换温度T<sub>g</sub>。醋酸乙烯酯含量高，如28%时，可实现-30°C玻璃转换温度。因此，该容器具有良好的低温性能和高透明度。此外，仅通过改变醋酸乙烯酯含量就可设定特性本质，因此人们无需加入如塑化剂等添加剂，塑化剂可渗入所储存的物品中。采用伽玛射线可轻易消除EVA的细菌，该射线常用于对低温储存袋消毒。氟化乙烯丙烯 (FEP) 允许的辐射级低 -- 50 kGY，因此不推荐使用伽玛射线对其消毒。聚四氟乙烯 (PTFE) 允许的辐射级低为5 kGY，在伽玛射线照射下会碎裂成粉末。PTFE在伽玛射线消毒时会释放氟气。鉴于其创新本质及其分子结构的简单性，EVA成为干细胞低温储存材料领域中的主要材料。

## 案例研究3 - 低或高分子量活性药物成分的控释

Folkman和Long被认为是聚合物用于活性药物成分控释

的首位报告者。他们调查了硅胶管的使用 (7)。早期硅酮聚合物应用证明了特定药物可以可持续方式释放，但必须是低分子量无极性药物，如分子量低于1000。分子量高于1000的药物以及有极性的药物不会扩散。无定形区可能会有分子运动。随着时间的流逝，其他聚合物被引入，用作赋形剂，用于给药。疏水聚合物包括乙基纤维素和EVA。乙基纤维素与溶剂和塑化剂合成生成膜。所使用的一些溶剂包括丙酮、氯仿、乙醇、甲苯和混合物。可通过可改变扩散途径的乙基纤维素膜的厚度来设定活性药物成分的控释。

EVA为一种给药用溶剂或塑化剂的疏水聚合物。EVA已广泛用于多种应用和给药途径中。Anderson等 (8) 进行了一项研究，以研究两种分子量低的不同活性药物成分的释放特性。基于EVA和活性药物成分分子，一种激素，分子量为324的依托孕烯，同分子量为1203的环孢霉素A比较。本研究使用了两种醋酸乙烯酯聚合物。一种含18%的醋酸乙烯酯，另一种含28%的醋酸乙烯酯。醋酸乙烯酯含量的增加，无定形区含量随之增高，且释放速率随无定形区含量的上升而加快。正如所料，无定形区含量越高，EVA释放活性药物成分的速率越快。另一项重要发现是，极性随醋酸乙烯酯含量的增加而加强，从而给药设计师能调整EVA和活性药物成分间的极性而提高赋形剂中活性药物成分的溶解性。回想Folkman的早期工作发现具有极性的活性药物成分不会从硅胶管赋形剂中扩散出来。表1阐释了Anderson的研究结果 (9)。

聚合物中醋酸乙烯酯含量 (wt%)	环孢霉素A加载 (mg)	30天内的释放量%
18	5	18
18	25	12
28	5	29
28	25	26

表1 作为醋酸乙烯酯含量的一种功能的EVA中环孢霉素A的释放速率

2012年，15种最畅销药物中有8种为生物制剂。这些生物制剂的分子量高，如40,000-2,000,000道尔顿。一

些生物制剂示例有蛋白质、单克隆抗体、肽等。生物制剂成为一种极有前途的治疗学领域。所有畅销生物制剂均通过注射给予。若有一种口服给药途径，可提高患者合规性，这具有有很大价值。因为生物制剂为大分子（如聚合物），所以它们比赋形剂通过传统无定形区含量扩散需要更多扩散空间。Reyes等提出给药载体技术，以将微孔发泡与根据流变学设计制造的EVA共聚物结合来实现这一目的。微孔发泡期间注射超临界流体。这种工艺能实现封闭型或开放型细胞泡沫载体高度对称微结构的设计。该对称结构用于设计均匀扩散的途径。然后生物制剂种入EVA泡沫芯层。片剂可制造成其包衣可使生物制剂从胃进入肠道。

### 案例研究3 - EVA创新

在案例研究3中，观察到各种聚合物已用作赋形剂。乙基纤维素聚合物可控释药物，但需强劲的溶剂，如氯仿，构成应用工艺的一部分。有证据显示硅酮可提供控释作用。然而，这些聚合物需要进行固化，而固化过程中要使用强劲的固化剂，经过长时间加工处理才能实现适当的固化状态。正如Folkman等研究发现，硅酮极性有限。

鉴于其简单的两个单体结构，EVA是实现工程极性和无定形物的极佳方法。而且，EVA具有热塑性，故无需使用硅酮固化剂。EVA已用于各种给药途径中，包括皮肤贴片、皮下移植和阴道环等。医疗保健进入了不断发展的生物制剂和个性化药物领域，EVA从目前开始一直在革新控释给药领域。EVA能使设计的流变学与开放型或封闭型细胞泡沫用临界流体微孔发泡结合，从而增强其作为价值数十亿美元的生物制剂领域中赋形剂的价值。

### 结论

本文研究了EVA在医疗保健行业的创新过程。EVA已拥有成功促进医疗保健发展的悠久历史。EVA在营养袋和扩

展静脉疗法领域中起着领导作用，在诸如干细胞等重要产品储存中发挥着重要作用，作为生物制剂控释赋形剂又具有新兴作用，已屹立于医疗保健领域数十年。

### 参考文献

1. K.A.Anderson, [www.vitaldose.com/resource](http://www.vitaldose.com/resource)
2. K.A.Anderson, [www.vitaldose.com/blog](http://www.vitaldose.com/blog)
3. N.Barsoum and C.Kleeman, *Am.J.Nephrol* 2002; 22:284-289.
4. Ibid.
5. J.Shaw, *Stem Cell Science, Harvard Magazine*, July-August 2004.
6. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC\\_2075525](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC_2075525).
7. Ibid.
8. J.Folkman and D.M.Long, *J.Surg.Res.*, 4, 139 (1964).
9. K.Anderson, et. al. *Controlled Release of Active Pharmaceutical Ingredients from Ethylene Vinyl Acetate Copolymers*, Celanese White Paper, 2011.
10. J.Reyes, et.al. *WO 2013/090893 A1*.



## 塞拉尼斯EVA聚合物

[celanese.com.cn/cn-cn/meet-our-businesses/eva-perf-polymers](http://celanese.com.cn/cn-cn/meet-our-businesses/eva-perf-polymers)  
[eva.techservice@celanese.com](mailto:eva.techservice@celanese.com)

---

### CELANESE EVA POLYMERS

电话: 021-2032-7144  
邮箱: [aihua.nie@celanese.com](mailto:aihua.nie@celanese.com)  
地址: 上海市浦东新区金科路4560号

### CUSTOMER SERVICE

t: 1-800-661-3663  
e: [orderseva@celanese.com](mailto:orderseva@celanese.com)

### 工厂

加拿大阿尔伯塔省埃德蒙顿市

### TECHNOLOGY AND PRODUCT STEWARDSHIP

8040 Dixie Highway  
Florence, KY 41042  
t: 1-859-525-4740  
e: [eva.techservice@celanese.com](mailto:eva.techservice@celanese.com)

---

本文于2014年2月25日在德克萨斯州休斯敦SPE国际聚烯烃大会上的报告，并于2014年5月7日在俄亥俄州克利夫兰医疗器械塑料大会上报告。

© 塞拉尼斯或其附属公司2014年版权所有。保留所有权利。

基于塞拉尼斯现有知识印刷了本出版物，塞拉尼斯不承担更新义务。由于产品使用状况不在塞拉尼斯控制范围内，故塞拉尼斯未明确或含蓄地做过保证，不承担与任何本信息使用相关的责任。本文中无任何内容可被视为使用许可或侵犯任何专利权的建议。