

药用辅料羟丙基甲基纤维素在制剂中的应用

武慧超, 杜守颖*, 陆洋, 黎迎, 李鹏跃, 陈振振
(北京中医药大学中药学院, 北京 100102)

[摘要] 查阅药用辅料羟丙基甲基纤维素(HPMC)在制剂中近年来国内外相关文献,进行分析、归纳,阐述它在固体制剂、液体制剂、缓控释制剂、胶囊制剂、凝胶制剂以及生物黏附剂等新型制剂领域的最新应用。因 HPMC 相对分子量和黏度的不同,具备乳化、黏合、增稠、增黏、助悬、胶凝和成膜等特点和用途,广泛应用于药物制剂中,在制剂领域将发挥更大作用。随着对其性质研究的深入以及制剂技术的提高,HPMC 将更大量应用于新剂型、新给药系统的研究中,进而推动制剂学的不断发展。

[关键词] 羟丙基甲基纤维素; 药物制剂; 药剂辅料

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)17-0360-06

[doi] 10.11653/syfy2013170360

Application of Pharmaceutical Excipients Hydroxy Propyl Methyl Cellulose in Preparation

WU Hui-chao, DU Shou-ying*, LU Yang, LI Ying, LI Peng-yue, CHEN Zhen-zhen

(School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

[Abstract] The application state of pharmaceutical excipients hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC) in preparation was introduced. The author referred to the related domestic and overseas literatures in recent years to carry out the analysis and induction, and described the application state of solid preparation, liquid pharmaceutical, sustained-controlled preparation, capsule formulations, gel preparation and bioadhesion preparations. HPMC can be widely used and will play a key role in the field of pharmaceutical preparations.

[Key words] hydroxy propyl methyl cellulose; pharmaceutical preparation; pharmaceutical excipients

药剂辅料不仅是原料药物制剂成型的物质基础,而且与制剂工艺过程的难易程度、药品质量、稳定性、安全性、释药速度、作用方式、临床疗效以及新剂型、新给药途径的开发密切相关^[1]。新药用辅料的出现往往推动着制剂质量的提高以及新剂型的发展。羟丙基甲基纤维素(HPMC)是目前国内和国外最受欢迎的药用辅料之一,由于它相对分子质量和

黏度的不同,具备乳化、黏合、增稠、增黏、助悬、胶凝和成膜等特点和用途,在制药技术中用途广泛^[2]。本文主要综述近年来羟丙基甲基纤维素(HPMC)在制剂中的应用。

1 HPMC 的基本性质^[2-5]

羟丙基甲基纤维素(hydroxypropyl methyl cellulose, HPMC),分子式为 $C_8H_{15}O_8-(C_{10}H_{18}O_6)_n-C_8H_{15}O_8$,相对分子质量约为 86 000。本品为半合成材料,是纤维素的部分甲基和部分聚羟丙基醚。可用两种方法制造:一种是适宜级别的甲基纤维素经 NaOH 处理后,再置高温和高压下与环氧丙烷反应,反应时间必须持续到能够让甲基和羟丙基以醚键的形式连接到纤维素的脱水葡萄糖环上,并且可以达到理想的程度;另一种是用烧碱处理棉绒或木浆纤维,氯化甲烷和环氧丙烷先后与其反应获得,经过

[收稿日期] 20121127(003)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81073057);北京中医药大学创新团队发展计划(2011-CXTD-13);国家自然科学基金青年基金项目(81102816)

[第一作者] 武慧超,在读博士,从事中药新剂型和新技术研究,E-mail:wuhuichao1011@126.com

[通讯作者] *杜守颖,教授,博士生导师,从事中药新剂型和新技术研究,E-mail:dushouying@263.net

再进一步的精制,粉碎,使成为细微均匀的粉末或颗粒。

本品颜色呈白色至乳白色,无嗅无味,形态为颗粒状或者纤维状易流动的粉末。本品可溶解在水中,进而形成了澄明至乳白色并且具有一定黏性的胶体溶液,溶胶凝胶互变现象可因一定浓度的溶液其温度变化而出现。

羟丙基甲基纤维素由于甲氧基和羟丙基,这2种取代基在结构中含量的不同,出现了各种型号的产品,在特定的浓度中,各种型号的产品具有特定的黏度和热胶凝温度,因此具有不同的性质,可以得到不同的用途。各国药典对型号规定和表示均有所不同:欧洲药典根据市场上销售产品的不同黏度、不同取代度的各种级别,用级别加上数字表示,单位为“mPa·s”。在美国药典中,通用名后面加上4位数字来表示羟丙基甲基纤维素的各取代基含量和型号,例如羟丙基甲基纤维素2208,前两位数字代表甲氧基的大概百分比例,后两位数字代表羟丙基的大概百分比例。

卡乐康(calocan)公司的羟丙基甲基纤维素有3种系列,即E系列、F系列和K系列,每个系列有多种型号的产品可供选择。E系列多作薄膜衣料,用于片剂的包衣,封闭片心;E、F系列作眼用制剂的增黏剂和阻释剂,液体制剂的助悬剂、增稠剂,片剂和颗粒剂的黏合剂;K系列多作缓、控释制剂的阻释剂和亲水凝胶骨架材料。

国内的生产厂家主要有福州第二化工厂,湖州食品化工联合公司,四川泸州医药辅料厂,湖北省晋县化工一厂,肥城瑞泰精细化工有限公司,山东聊城阿华制药有限公司,西安惠安化工厂等。

2 HPMC 的优点^[6-8]

HPMC 在国内外已成为用量最大的药用辅料之一,是由于 HPMC 具有其他辅料所不具备的优点。

2.1 冷水溶性 可溶于 40℃ 以下的冷水或 70% 乙醇中,60℃ 以上热水中基本不溶,但可凝胶化。

2.2 化学惰性 HPMC 属于一种非离子型纤维素醚,它的溶液不带离子电荷不与金属盐或离子有机化合物作用,因此在制剂生产过程中,其他的辅料不与其进行反应。

2.3 稳定性 对酸和碱都比较稳定,可在 pH 3 ~ 11 之间长期贮存,其黏度无明显变化。HPMC 的水溶液具有抗霉作用,在长期储存过程中可保持较好的黏度稳定性。制剂辅料采用 HPMC 的药品,其质量稳定性比采用传统辅料(如糊精、淀粉等)的药品

更优。

2.4 黏度可调节性 HPMC 的不同黏度衍生物可按照不同的比例配合,它的黏度可按照一定的规律变化,并具有良好的线性关系,因此可以根据需求进行配比选择。

2.5 代谢惰性 HPMC 在体内不被吸收不被代谢,不提供热量,因此是安全的药用制剂辅料。

2.6 安全性 一般认为 HPMC 是无毒、无刺激性的材料,小鼠的半数致死量为 $5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,大鼠的半数致死量为 $5.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。日常的服用剂量对人体无害。

3 HPMC 在制剂中的应用

3.1 作薄膜包衣材料和成膜材料 用 HPMC 作薄膜包衣片材料,其包出的片剂同糖衣片等传统包衣片比较其掩盖药味、外观等性能无明显的优势,但是其硬度、脆碎度、吸湿度、崩解度、包衣增重等质量指标较优。本品低黏度级别用作片剂、丸剂的水溶性薄膜包衣料,高黏度级别用于有机溶剂系统薄膜包衣料,使用浓度通常在 2% ~ 20%。

张纪兴等^[9]采用效应面法优化以 HPMC 为薄膜包衣的预混料处方,以成膜材料 HPMC,聚乙烯醇和增塑剂聚乙二醇的用量为考察因素,薄膜的抗张强度和渗透性以及薄膜衣溶液的黏度为考察指标,考察指标和考察因素之间的关系通过数学模型进行描述,最终得到最佳的处方工艺。其用量分别为成膜剂羟丙基甲基纤维素(HPMC_{E5})11.88 g,聚乙烯醇 24.12 g,增塑剂聚乙二醇 13.00 g,并且包衣混悬液黏度为 20 mPa·s,其薄膜的渗透性和抗张强度均到达最佳的效果。张源^[10]改进制备工艺,采用 HPMC 作为黏合剂取代淀粉浆,将甲花片改为薄膜包衣片,以提高其制剂质量,改善其吸湿性,易泛色、松片、裂片等问题,增强药片的稳定性。通过正交试验确定了最佳的处方工艺,即包衣时浆浓度为 2% HPMC 的 70% 乙醇溶液,制粒时的搅拌时间为 15 min。结果采用新的工艺、处方制备的甲花薄膜包衣片比原处方工艺生产的甲花片,在外观、崩解时限、片芯硬度上均有很大的提高,薄膜包衣片的合格率达到 95% 以上。梁美宜^[11]、卢晓慧等^[12]也以羟丙基甲基纤维素作为成膜材料分别制备了黄藤素结肠定位片和苦参素结肠定位片,所制备衣膜光亮有韧性,具有良好的隔离效果,且不影响药物的释放。黄韵然^[13]制备了龙血竭结肠定位片,将 HPMC 应用于溶胀层包衣液中,其质量分数为 5%。可见 HPMC 可广泛应用于结肠定位释药系统。

羟丙基甲基纤维素不仅是优良的薄膜包衣材

料,还可作为成膜材料应用于膜剂中。王同顺等^[14]对复方甘草锌与氨来咕诺口腔复合膜的处方进行优选,以膜剂的柔软性、均匀性、光滑性、透明性作为考察指标,得到最优处方是 PVA 6.5 g, HPMC 0.1 g, 丙二醇 6.0 g, 符合缓释、安全的要求,可以成为复合膜剂的制备处方。

3.2 作黏合剂和崩解剂 本品低黏度级别可作片剂、丸剂、颗粒剂的黏合剂和崩解剂,高黏度级别仅能作黏合剂。用量因型号和要求的不同而不同,一般作干法制粒片剂的黏合剂的用量为 5%,作湿法制粒片剂的黏合剂的用量为 2%。

李后涛等^[15]对替硝唑片的黏合剂进行筛选。分别考察了 8% 聚乙烯吡咯烷酮(PVP-K30), 40% 糖浆, 10% 淀粉浆, 2.0% 羟丙基甲基纤维素 K4 (HPMC_{K4M}), 50% 乙醇依次作为替硝唑片的黏合剂制备替硝唑片。对素片及包衣后外观变化进行比较,对不同处方药片的脆碎度、硬度、崩解时限和溶出度进行测定。结果 2.0% 羟丙基甲基纤维素制备的片有光泽,脆碎度的测定发现无崩边缺角现象,而且包衣后片型完整,外观好。因此采用 2.0% HPMC-K4、50% 乙醇为黏合剂制备的替硝唑片。关士海^[16]对复肝宁片的处方工艺进行研究,对黏合剂进行了筛选,以可压性、光洁度、脆碎度为评价指标,筛选 50% 乙醇、15% 淀粉糊、10% PVP 50% 乙醇溶液、5% CMC-Na 及 15% HPMC 溶液(5 mPa·s)。结果 50% 乙醇、15% 淀粉糊、10% PVP 50% 乙醇溶液及 5% CMC-Na 制得的片面光洁,但可压性差,硬度小,无法满足包衣的需求;以 15% HPMC 溶液(5 mPa·s)制得的片剂表面光洁,脆碎度合格,可压性好,可以满足包衣的需求。因此,选择 HPMC(5 mPa·s)作为黏合剂。

3.3 作助悬剂 本品高黏度级别作为助悬剂制备的混悬型液体制剂,助悬效果好,易再分散,不黏壁,絮凝颗粒细腻,其常用量为 0.5% ~ 1.5%。宋恬等^[17]以常用的高分子材料(羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚维酮、黄原胶、甲基纤维素等)作为助悬剂,制备消旋卡多曲干混悬液。通过对不同的混悬液进行沉降体积比、考察再分散性指标,以及观察流变学、混悬液黏度和显微形态,同时对药物在加速实验下粒子的稳定性进行考察。结果以 2% HPMC 为助悬剂所制干混悬液工艺简单、稳定性好,形成的混悬液对干混悬液的各项质量指标要求均符合,制剂质量稳定。

与甲基纤维素相比,羟丙基甲基纤维素具有形

成溶液更加澄明的特点,只有极少量不分散性的纤维状物存在,因此 HPMC 也常用于眼科制剂的助悬剂。刘杰等^[18]采用 HPMC,羟丙纤维素(HPC),卡波姆 940,聚乙二醇(PEG),透明质酸钠(HA)以及 HA/HPMC 的组合作为助悬剂制备了不同规格的阿昔洛韦眼用混悬液,考察指标选用沉降体积比、粒度及再分散性来筛选最佳助悬剂。结果表明,采用助悬剂为 0.05% HA, 0.05% HPMC 制备的阿昔洛韦眼用混悬液,沉降体积比为 0.998,粒度均匀,再分散性好,制剂的稳定性增加。

3.4 作阻滞剂、缓控释剂和致孔道剂 本品高黏度级别用于制备亲水凝胶骨架缓释片、混合材料骨架缓释片的阻滞剂和控释剂,有延缓药物释放的作用,其使用浓度为 10% ~ 80%。低黏度级别作为致孔道剂用于缓释或控释制剂,这类片剂的治疗作用所需的初始剂量可迅速达到,然后发挥缓释或控释作用,有效的血药浓度在体内得到维持。羟丙基甲基纤维素遇水后水化形成凝胶层,药物从骨架片中释放的机制主要有凝胶层的扩散和凝胶层的溶蚀两种。Jung Bo Shim 等^[19]以 HPMC 为缓释材料,制备了卡维地洛缓释片。

羟丙基甲基纤维素目前也大量应用到了中药的缓释骨架片中,以中药有效成分、有效部位和单方制剂居多。刘文^[20]等采用 15% 羟丙基甲基纤维素为骨架材料,1% 乳糖和 5% 微晶纤维素为填充剂,将经方桃核承气汤制备成口服骨架型缓释片,释药模型为 Higuchi 方程。处方组成体系简单,制备容易,释放度数据较稳定,符合《中国药典》要求。汤贯光等^[21]采用黄芪总皂苷为模型药物,制备 HPMC 骨架片,探讨 HPMC 骨架片中,影响中药有效部位药物释放的因素。结果随着 HPMC 用量增大,黄芪皂苷的释放降低,药物的释放百分度与骨架的溶蚀度呈近线性关系。在羟丙基纤维素 HPMC 骨架片中,中药有效部位释放与 HPMC 的用量、型号存在一定的关系,亲水性化学单体的释药过程与其相近。羟丙基甲基纤维素不仅适用于亲水性的化合物,而且适用于非亲水性的物质。刘桂花^[22-23]以辅料含量 17% 羟丙基甲基纤维素(HPMC_{K15M})为缓释骨架材料,采用湿法制粒压片法制备天山雪莲缓释骨架片,其缓释作用明显,制备工艺稳定可行。

羟丙基甲基纤维素不仅应用到了中药有效成分和有效部位的缓释骨架片,而且越来越多应用到中药复方制剂中。武慧超等^[24-25]以 20% 羟丙基甲基纤维素(HPMC_{K4M})为骨架材料,采用粉末直接压片

法制备可 12 h 持续平稳释药的益智亲水凝胶骨架片,并以梔子苷、人参皂苷 R_{g1}、人参皂苷 R_{b1} 和三七皂苷 R₁ 为评价指标考察体外释放,进行释药方程拟合,研究其释药机制。结果释药机制符合零级动力学方程和 Ritger-Peppas 方程,其中梔子苷以非 Fick 扩散方式释放,三七中 3 种成分以骨架溶蚀方式释放。

3.5 作增稠剂和胶体的保护胶 本品作增稠剂时常用百分浓度为 0.45% ~ 1.0%,还可以增加疏水胶的稳定性,形成保护性胶体,防止粒子聚结、凝聚,从而抑制沉降物的形成,其常用百分浓度为 0.5% ~ 1.5%。

汪震等^[26]采用 L₉(3⁴) 正交试验设计方法,考察药用活性炭灌肠剂的制备工艺。最终确定药用活性炭灌肠剂的最佳工艺条件为用 0.5% 羧甲基纤维素钠及 2.0% 羟丙基甲基纤维素(HPMC 含甲氧基 23.0%,羟丙氧基 11.6%)作为增稠剂,该工艺条件有助于增强药用活性炭的稳定性。张治强等^[27]研制具有缓释作用的 pH 敏感型盐酸左氧氟沙星即用型凝胶,以卡波普为凝胶基质,以羟丙甲基纤维素为增稠剂。通过实验优选处方,最终得到优选处方为盐酸左氧氟沙星 0.1 g,卡波普(9400)3 g,羟丙基甲基纤维素(E_{50 LV})20 g,磷酸氢二钠 0.35 g,磷酸二氢钠 0.45 g,氯化钠 0.50 g,尼泊金乙酯 0.03 g,加水共制成 100 mL。试验中,作者对卡乐康公司羟丙基甲基纤维素美多秀系列,不同规格(K_{4M}, E_{4M}, E_{15 LV}, E_{50 LV})配制不同浓度的增稠剂进行筛选,结果选用了 HPMC E_{50 LV} 作为 pH 敏感型盐酸左氧氟沙星即用型凝胶的增稠剂。

3.6 作胶囊剂囊材 通常胶囊剂的胶囊壳囊材以明胶为主。明胶囊壳生产工艺简单,但存在对湿、氧敏感药物保护作用差,药物溶出度降低,在贮藏过程中囊壳会产生崩解延迟等一些问题和现象。于是羟丙基甲基纤维素作为明胶囊材的替代品用于胶囊剂的制备,提高了胶囊制造成型性及使用效果,现已在国内外得到广泛推广。

Podczeck 等^[28]以茶碱为对照药品研究发现,采用羟丙基甲基纤维素囊壳的胶囊药物溶出速率大于明胶囊壳。分析原因为 HPMC 的崩解是整个囊壳同时崩解,而明胶囊壳的崩解是先在网状结构处崩解,之后才是整个囊壳的崩解,因此 HPMC 囊壳更适合用于速释制剂的囊壳。Chiwele 等^[29]也得到了类似的结论,并比较了明胶、明胶/聚乙二醇以及 HPMC 这 3 种囊壳的溶出情况,结果 HPMC 囊壳在

不同 pH 条件下溶出都很快,而明胶囊壳则受不同 pH 条件影响较大。汤玥等^[30]筛选新型的小剂量药物空白干粉吸入剂载体系统用胶囊壳。对照羟丙基甲基纤维素的胶囊壳和明胶的胶囊壳,对不同条件下胶囊壳的稳定性和壳内粉体性质进行考察,并进行脆碎度实验。结果表明 HPMC 胶囊壳与明胶胶囊相比,在稳定性、对粉体的保护能力方面均较优,具有较强的抗湿能力,且脆碎度低于明胶胶囊壳,所以 HPMC 胶囊壳更适合用作干粉吸入剂用胶囊。

3.7 作生物黏附剂 生物黏附技术应用辅料具有生物黏附性的聚合物,通过黏附于生物黏膜,增强制剂与黏膜接触的持续性和紧密性,使药物缓慢释放,并由黏膜吸收,达到治疗目的,眼下广泛地应用于治疗胃肠道、阴道、口腔黏膜等部位的疾病。

胃肠道生物黏附技术是近年来发展起来的新型给药系统,它不仅使药物制剂在胃肠道的滞留时间延长,而且使药物与吸收部位细胞膜的接触性能提高,改变细胞膜的流动性,使药物对小肠上皮细胞的穿透力增强,从而提高药物的生物利用度。魏科达等^[31]以 HPMC_{K4M} 和卡波姆 940 的用量为考察因素对片芯处方筛选,并且采用自制的生物黏附力装置,以塑料袋中水的质量来测定药片与模拟生物膜之间的剥离力,最终在 NCaEBT 片芯的最佳处方区域选定 HPMC_{K40} 和卡波姆 940 的含量分别为 15,27.5 mg 制备 NCaEBT 片芯,表明生物黏附材料(例如羟丙基甲基纤维素)能明显提高制剂与组织的黏附力。

口腔生物黏附制剂也是近年来研究较多的新型给药系统,口腔生物黏附制剂可将药物黏附于口腔患处,既延长药物在口腔黏膜的停留时间,也可起到对口腔黏膜的保护作用,达到较好治疗效果,提高药物的生物利用度。薛小燕等^[32]优选胰岛素口腔黏附片处方组成,以苹果果胶、壳聚糖、卡波姆 934P、羟丙基甲基纤维素(HPMC K392)和海藻酸钠为生物黏附材料,冻干法制备胰岛素口腔黏附双层片。所制胰岛素口腔黏附片有多孔海绵状结构,利于胰岛素释放,具有疏水的保护层,可保证药物单向释放,避免药物损失。郝吉福等^[33]也以白及胶、HPMC 和卡波姆为生物黏附材料制备了青黄珠口腔生物黏附贴片。

在阴道给药系统中,生物黏附技术也得到了广泛的应用。朱玉婷等^[34]以卡波姆(CP)、HPMC 为黏附材料和缓释骨架制备不同处方配比的克霉唑生物黏附阴道片,在人工阴道液的环境下测定其黏附力、黏附时间和溶胀百分比,筛选出适宜的处方为

CP-HPMC1:1,所制备的黏附片黏附性能好,工艺简便可行。

3.8 作局部用凝胶剂 凝胶剂作为一种黏附制剂,具有安全、美观、易于清洗、成本低、制备工艺简单,与药物相容性好等一系列优点,近年来得到广泛关注,成为皮肤、眼部等外用制剂的发展方向。例如经皮给药凝胶剂是近年来研究较多的新剂型,不但可以避免药物在胃肠道中被破坏,减少血药浓度峰谷变化,而且已成为克服药物副作用的有效释药系统之一^[35]。

朱敬杰等^[36]研究灯盏乙素醇质体凝胶剂体外释放受不同基质的影响,以卡波姆(980NF)和羟丙基甲基纤维素(HPMC_{K15M})为凝胶基质进行筛选,得到适合灯盏乙素醇质体的凝胶基质。实验结果表明 1.0%卡波姆,1.5%卡波姆,1.0%卡波姆+1.0%HPMC,1.5%卡波姆+1.0%HPMC作为凝胶基质均适合灯盏乙素醇质体。实验过程中发现,进行释药动力学方程拟合,HPMC可以改变卡波姆凝胶基质的释药模式,1.0%HPMC可以提高1.0%卡波姆基质和1.5%卡波姆基质前期的释药速率,原因可能是HPMC膨胀速度比较快,在实验前期快速膨胀,使卡波姆凝胶材料的分子空隙变大,从而加快其释药速率。赵文萃等^[37]以卡波姆-934、羟丙基甲基纤维素为载体制备诺氟沙星眼用凝胶,制备工艺简单可行,质量符合《中国药典》(2010年版)眼用凝胶的质量要求。

3.9 作自微乳化系统的沉淀抑制剂 自微乳化给药系统(self-microemulsifying drug delivery system, SMEDDS)是一种新型口服给药系统,由药物、油相、乳化剂和助乳化剂共同组成的均一、稳定、透明的混合液,其处方组成简单、安全性和稳定性好^[38]。而对于难溶性的药物常常添加水溶性纤维聚合材料,如HPMC、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)等使游离药物和包裹于微乳中的药物在胃肠道内达到过饱和溶解,以增加药物溶解度,提高生物利用度^[39]。

彭璇等^[40]制备水飞蓟宾过饱和自乳化给药系统(S-SEDDS),其优选的最佳处方组成为:油相中含40%链甘油三酯(MCT)、乳化剂为48%聚氧乙烯化蓖麻油(Cremophor RH40)、助乳化剂为12%辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯(Labrasol),加入50 mg·g⁻¹的HPMC。在S-SEDDS中添加HPMC,它可使游离水飞蓟宾在S-SEDDS中过饱和溶解,防止水飞蓟宾沉淀析出。相比传统的自微乳处方中通常加入大量的表面活性剂以防止药物包裹不完全,HPMC的加

入可保持水飞蓟宾在溶出介质中的溶解度相对恒定,降低了自微乳处方中乳化剂的用量。

4 结语

由此可见,HPMC由于其物理、化学以及生物特性等在制剂中得到广泛的应用,但是HPMC在制剂中也存在许多不足,比如前后突释现象,有研究^[41]通过加入新的惰性聚合物(hydroxypropylcellulose-methyl methacrylate)加以改善。与此同时,有研究者^[42]通过制备卡马西平缓释片和盐酸维拉帕米缓释片考察渗透理论在HPMC中的应用,以进一步研究其释放机制。总之,越来越多的研究者为HPMC更好的应用于制剂中进行着大量的工作,且随着对其性质研究的深入以及制剂技术的提高,HPMC将更大量应用于新剂型、新给药系统的研究中,进而推动制剂学的不断发展。

[参考文献]

- [1] 张兆旺. 中药药剂学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2007:9.
- [2] 萧三贯. 最新国家药用辅料标准手册[M]. 北京:中国医药科技电子出版社, 2006:783.
- [3] 郑俊民. 药用辅料手册[M]. 北京:化学工业出版社, 2005:343.
- [4] 徐浩. 药用辅料质量管理规范与现代辅料新技术应用全书[M]. 天津:天津电子出版社, 2005:1418.
- [5] 张巍. 药用辅料羟丙甲纤维素(HPMC)的应用[J]. 中国药学杂志, 2002, 37(2):93.
- [6] 秦冬梅, 王恒, 李海璇. 羟丙甲纤维素在药剂学中的应用[J]. 安徽医药, 2004, 8(3):173.
- [7] 林东武, 俞宁, 孙朝珊. 药用辅料羟丙甲纤维素的应用[J]. 海峡药学, 2003, 15(1):77.
- [8] 沈丽琳. 羟丙甲纤维素在药物制剂方面的应用与研究[J]. 中国药业, 2007, 1(12):64.
- [9] 张纪兴, 何雯, 冯炳林, 等. 应用效应面法优化薄膜包衣预混料的处方研究[J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(10):921.
- [10] 张源. 甲花片薄膜包衣的生产工艺优化[J]. 中国药师, 2009, 12(12):1742.
- [11] 梁美宜, 黄韵然, 周毅生, 等. 黄藤素结肠定位片的制备及其体外释放评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6):38.
- [12] 卢晓慧, 周毅生, 吕洁, 等. 苦参素结肠定位片的制备及其体外释放评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(17):33.
- [13] 黄韵然, 梁美宜, 周毅生, 等. 苦参素结肠定位片的制备及其体外释放评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7):43.

- [14] 王同顺,房志仲.复方甘草锌与氨来咕诺口腔复合膜的处方筛选[J].现代药物与临床,2010,25(3):207.
- [15] 李后涛,周美丽,宋俊梅.替硝唑片黏合剂的筛选[J].齐鲁药事,2006,25(2):112.
- [16] 关士海,张明晶.复肝宁片处方工艺研究[J].中国药物经济学,2012(4):22.
- [17] 宋恬,何再安,刘焱文.消旋卡多曲干混悬液的制备与稳定性考察[J].医药导报,2007,26(1):57.
- [18] 刘杰,杨盛林,陈建英.阿昔洛韦眼用混悬液的助悬剂筛选[J].食品与药品,2008,10(11):21.
- [19] Jung Bo Shim, Min Jeong Kim, Seul Ji Kim. Dissolution properties of control released solid dispersion of carvedilol with HPMC and Eudragit RS[J]. J Pharm Investigation, 2012, 10(12):37.
- [20] 刘文,杜清,徐剑,等.桃核承气缓释片的制备研究[J].中成药,2012,34(6):1176.
- [21] 汤贯光,李小芳,李珂. HPMC 骨架片中中药有效部位释放影响因素的研究[J].成都中医药大学学报,2007,30(4):41.
- [22] 刘桂花,邢建国,王新春,等.天山雪莲亲水凝胶骨架片的制备及其体外释放度的测定[J].华西药学杂志,2010,25(3):308.
- [23] 刘桂花,邢建国,薛桂蓬,等.正交试验优化天山雪莲骨架缓释片处方[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(6):17.
- [24] 武慧超,陆洋,杜守颖,等.益智亲水凝胶骨架片的制备[J].中华中医药杂志,2012,27(8):63.
- [25] 武慧超,杜守颖,陆洋,等.益智亲水凝胶骨架片体外释放度的研究[J].北京中医药大学学报,2012,32(7):484.
- [26] 汪震,丁玉峰,黄旭彤,等.药用活性炭灌肠剂的制备[J].医药导报,2010,29(11):1472.
- [27] 张治强,张玮,陈光,等. pH 敏感型盐酸左氧氟沙星眼用即型凝胶的制备及其体外释放考察[J].药学实践杂志,2010,28(2):122.
- [28] Podcezek F, Jones B E. The *in vitro* dissolution of theophylline from different types of hard shell capsules [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2002, 28(9):1163.
- [29] Chiwele I, Jones B E, Podcezek F. The shell dissolution of various empty hard capsules [J]. Chem Pharm Bull(Tokyo), 2000, 48(7):951.
- [30] 汤玥,朱家璧,甘莉. HPMC 胶囊壳对干粉吸入剂性能的影响[J].中国药科大学学报,2004,35(1):32.
- [31] 魏科达,徐幸民,方平飞,等.纳米碳酸钙肠溶生物黏附片的制备工艺研究[J].中国新药杂志,2010,19(14):1275.
- [32] 薛小燕,周颖,刘俊杰,等.胰岛素口腔黏附片的制备及体外药理学特性[J].中国药科大学学报,2010,41(6):529.
- [33] 郝吉福,董峰,王建筑,等.青黄珠口腔生物黏附贴片的制备[J].泰山医学院学报,2009,30(7):523.
- [34] 朱玉婷,游淑梅.克霉唑生物黏附性阴道片的制备[J].海峡药学,2011,23(7):35.
- [35] 熊欣,刘淑芝,项佳音,等.新型载体经皮凝胶剂的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(22):244.
- [36] 朱敬杰,刘清飞,林俊生,等.不同基质对灯盏乙素脂质体凝胶剂体外释放的影响[J].中国新药杂志,2011,20(4):376.
- [37] 赵文萃,赵楠,王艳萍,等.诺氟沙星眼用凝胶的制备和质量控制[J].中国当代医药,2012,19(23):92.
- [38] Date A A, Desai N, Dixit R, et al. Self-nanoemulsifying drug delivery systems: formulation insights, applications and advances [J]. Nanomedicine, 2010, 5:1595.
- [39] Gao P, Morozowich W. Development of supersaturatable self-emulsifying drug delivery system formulations for improving the oral absorption of poorly soluble drugs [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2006, 3(1):972.
- [40] 彭璇,陈莘莘,包强,等.水飞蓟宾过饱和自乳化给药系统的制备及性质研究[J].中草药,2010,41(1):41.
- [41] J J. Escudero, C Ferrero, M R Jiménez-Castellanos. Compaction properties, drug release kinetics and fronts movement studies from matrices combining mixtures of swellable and inert polymers. II. Effect of HPMC with different degrees of methoxy/hydroxypropyl substitution [J]. Inter J Pharmaceutics, 2010, 387:56.
- [42] Tamara Gonçalves-Araújo, Ali R. Rajabi-Siahboomi, Isidoro Caraballo. Polymer percolation threshold in HPMC extended release formulation of carbamazepine and verapamil HCl [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2010, 11(2):558.

[责任编辑 邹晓翠]