

ShinEtsu

羟丙甲纤维素 美国药典

PHARMACOAT[®]

薄膜包衣材料和粘合剂





目录

介绍	2
描述	3
物化性质	4 ~ 7
应用	8 ~ 11
产品信息	12
安全操作的预防措施	13

作为糖包衣内涂层的薄膜包衣是于20世纪50年代发展起来的，薄膜包衣片最终于20世纪70年代初问世。自那时起，大量基于提高薄膜包衣片剂生产率、节约成本以改善制药生产效率和药物生物利用度的研究逐步进行，如今，薄膜包衣已经成为了一种成熟且高效的技术。

在薄膜包衣的早期阶段，信越化学的PHARMACOAT®于1963年从羟丙甲纤维素中开发出来，继而成为了持续技术开发和质量提升过程的主题。如今，这种类型的薄膜包衣已经在全世界范围内广泛使用。

尽管药物特性是药物处方中的关键因素，但是制剂的物理形态及完整性也同样重要。PHARMACOAT®便于使用，能够得到优质的包衣结果，且其功能全面，适用于薄膜包衣片剂的多种处方设计。

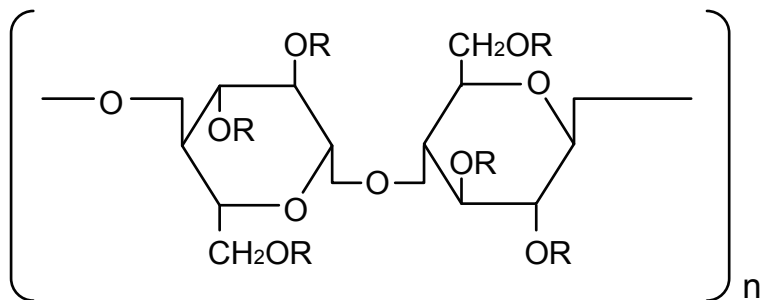
另外，PHARMACOAT®是有效的粘合剂，因为它不与药物相互作用，有超高稳定性、非离子特性等。PHARMACOAT®已广泛应用于制粒粘合剂，有各种粘度等级可应用于不同制粒目的。

信越化学的PHARMACOAT®可在制药技术的各个领域做出贡献。详细技术信息可在单独的出版物《技术信息》中获得。

描述

商品名	PHARMACOAT®
通用名	羟丙甲纤维素 (羟丙基甲基纤维素)
缩写	HPMC
IUPAC名称	纤维素, 2-羟丙基甲基醚
CAS注册号	9004-65-3
符合标准	USP (美国药典) EP (欧洲药典) JP (日本药典)

结构式



R = -H
-CH₃
-CH₂CH(CH₃)OH

物化性质

1) 真实密度 1.26 - 1.31 g/cm³ (用氮比重计测得)

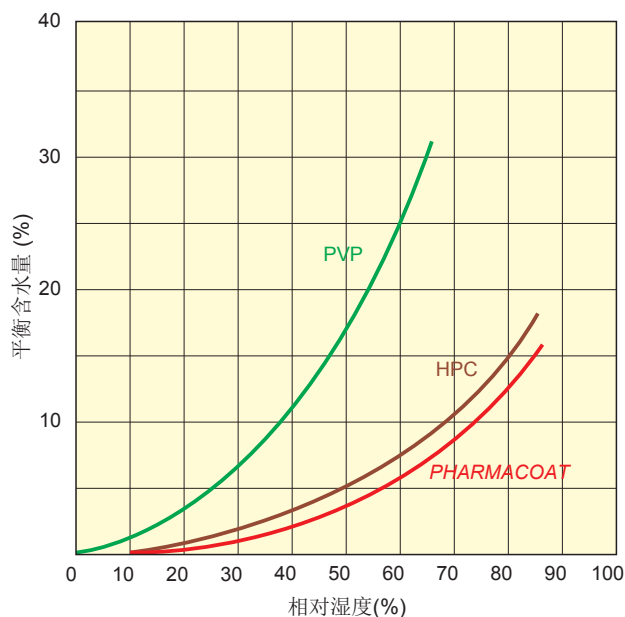
2) 轻敲密度 0.50 - 0.70 g/mL

3) 平衡水分含量

PHARMACOAT®, PVP (聚乙烯吡咯烷酮) 和HPC (羟丙纤维素) 的相对湿度与平衡含水量之间的关系如图1所示。PHARMACOAT®和HPC的平衡水分含量没有差别。

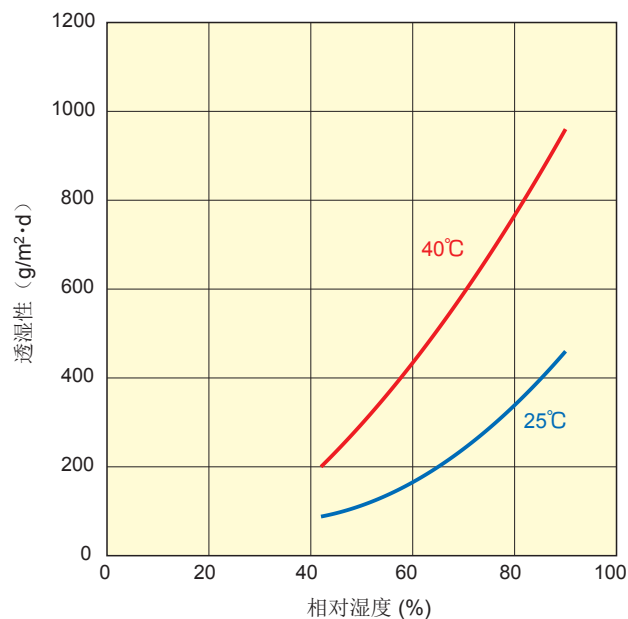
4) 透湿性

相对湿度和透湿性之间的关系见图2。



PHARMACOAT®不同型号之间没有差别。

图1. 25°C, 相对湿度和平衡含水量



Lyssy方法

(Lyssy L80-5000水蒸气渗透性测试仪) 厚度0.1 mm
PHARMACOAT®不同型号之间没有差别。

图2. 相对湿度和透湿性

5) 分子量

型号	Mw	Mw/Mn
PHARMACOAT® 603	20000	1.80
PHARMACOAT® 645	25000	1.92
PHARMACOAT® 606	32800	1.90
PHARMACOAT® 615	56400	1.96

Mw : 重均分子量(g/mol) Mn : 数均分子量(g/mol)

物化性质

6) 粘度特性

a) 水溶液的粘度

PHARMACOAT®603、645、606和615水溶液在20°C和40°C时溶液浓度与粘度间的关系见图3。

按照使用要求选择粘度型号与所需浓度。对于薄膜包衣，粘度达到80-100mPa·s是最佳的。作为粘合剂使用时，低粘度型号更有效。

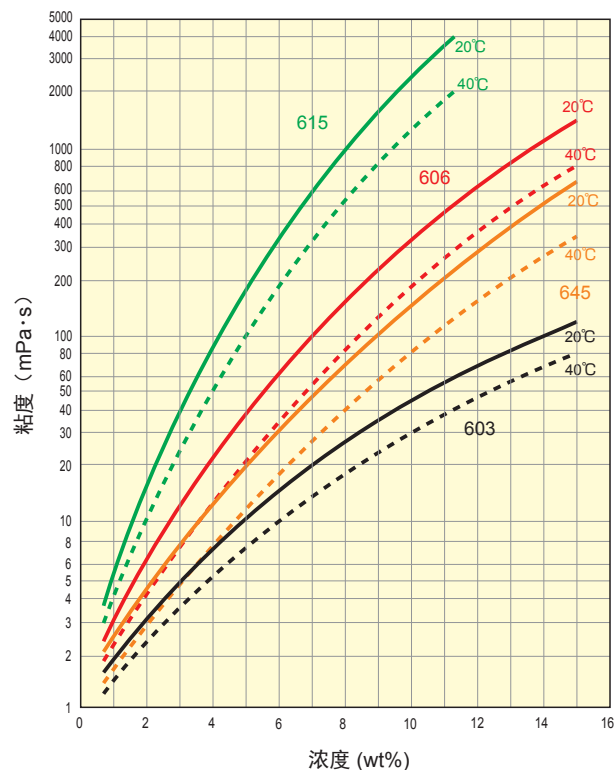


图3.PHARMACOAT®浓度-粘度间关系

b) 有机溶剂溶液的粘度

PHARMACOAT®可溶于醇溶液中，比如含水量超过10%的乙醇和异丙醇溶液，但是却不溶于单一的醇溶液。因此，水/乙醇混合溶液的推荐比例为20%的水和80%的乙醇。PHARMACOAT®在水/乙醇混合溶液中的溶解性见图4和5。图6和图7显示了水/乙醇体系中水/乙醇的混合比例与溶液粘度间的关系。

当需要完全的有机溶液时，二氯甲烷和乙醇是适用的，图8和图9显示了二氯甲烷/乙醇体系中的粘度关系

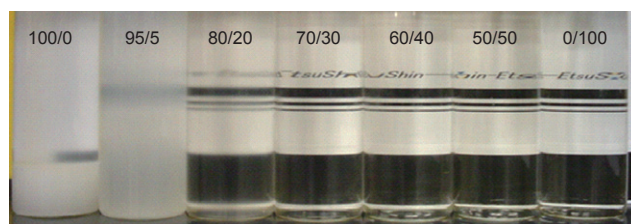


图4.PHARMACOAT®在乙醇/水中的溶解性。(5 wt%)

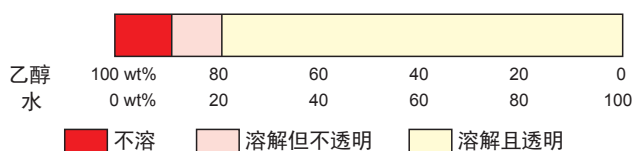


图5.PHARMACOAT®在乙醇和水中的溶解性

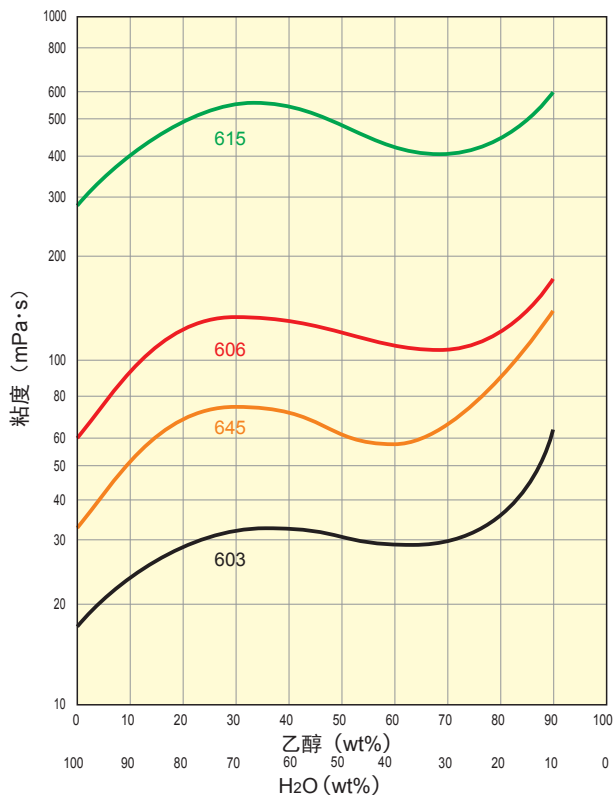


图6. 水/乙醇体系的混合比例与6% PHARMACOAT® 溶液粘度之间关系

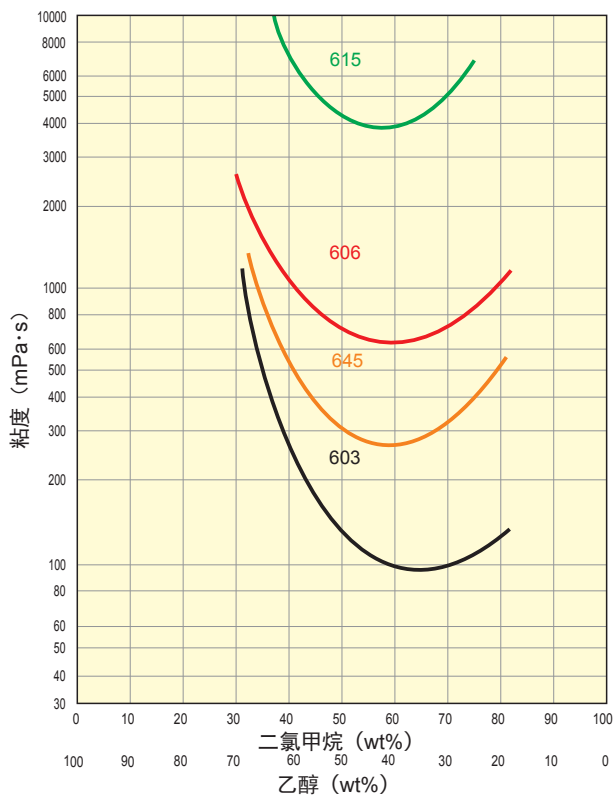


图8. 二氯甲烷/乙醇体系的混合比例与10% PHARMACOAT® 溶液粘度间的关系

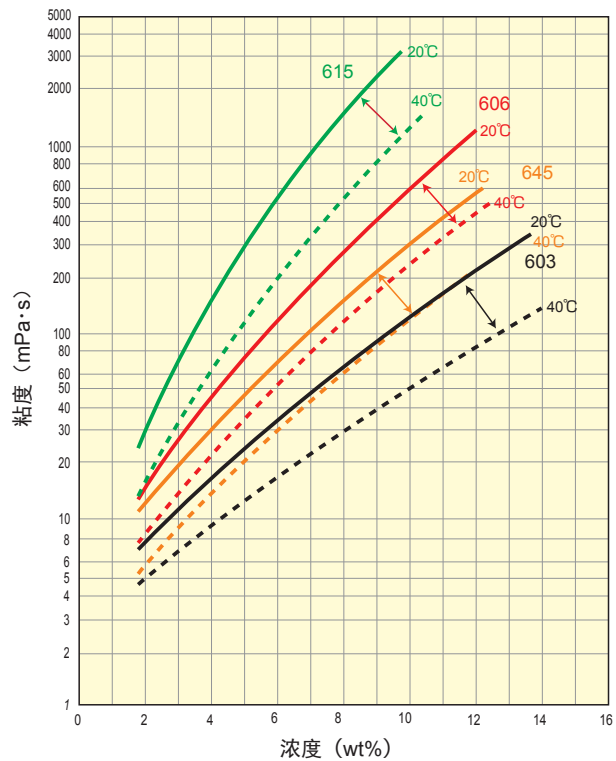


图7. PHARMACOAT®在水/乙醇（50:50）中的浓度-粘度间关系

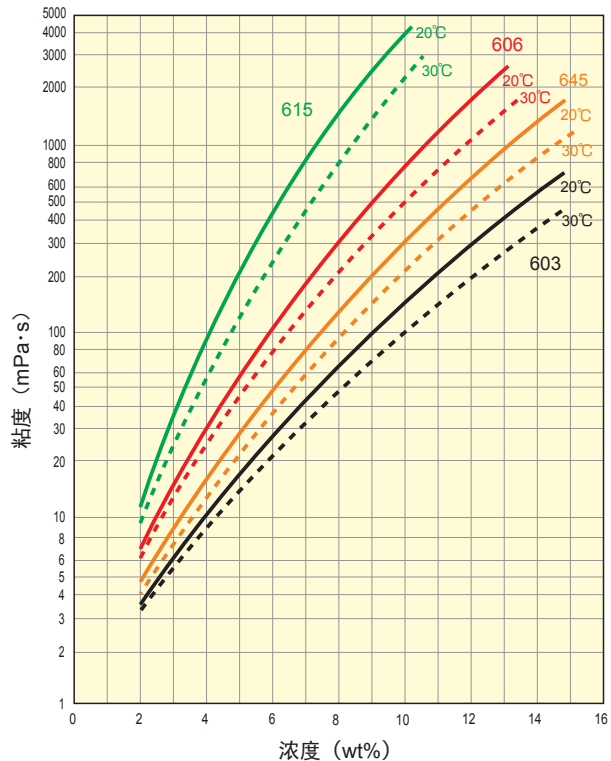


图9. PHARMACOAT®在二氯甲烷/乙醇（50:50）中的浓度-粘度间关系

物化性质

7) 薄膜性质

PHARMACOAT®薄膜具有纤维素衍生物坚韧且有弹性的特征。尽管PHARMACOAT®薄膜不像丙烯酸聚合物那样易碎，但要想得到高柔韧性薄膜，添加一种增塑剂，如聚乙二醇是十分有效的。

当PHARMACOAT®膜用于薄膜包衣时，有时推荐添加二氧化钛和滑石粉。图10和图11显示了含有二氧化钛的PHARMACOAT®薄膜的性质。在该实验中，将PHARMACOAT®溶解于二氯甲烷/乙醇（50:50）的混合溶液中，加入二氧化钛，将溶液浇铸在玻璃平板上得到厚度为0.1mm的薄膜。依据JIS K-6301条件进行测试，即温度为 $25\pm 1^\circ\text{C}$ ，相对湿度为 $50\pm 5\%$ 。

向低粘度（分子量）型号PHARMACOAT® 603中添加诸如二氧化钛等的无机物可能会导致抗张强度明显减小，通常会导致薄膜开裂或者剥落。因此，当需要添加无机物时，通常选用粘度（分子量）相对较高的型号，例如推荐使用PHARMACOAT®645、606或615。

此外，在PHARMACOAT®中添加水不溶性聚合物，比如邻苯二甲酸羟丙甲纤维素酯（HPMCP），会延迟薄膜的溶出，可有效掩味或者改善不良口感，且可以延迟药物溶出。表1给出了这种混合薄膜在模拟胃液和模拟肠液中的溶解情况。被测试的薄膜厚度为0.08mm，尺寸为10mm×10mm。该测试采用了美国药典崩解测试所用仪器。研究中所使用的邻苯二甲酸羟丙甲纤维素酯（HPMCP）型号为HP-50。

表1. 在pH 1.2和pH 6.8的缓冲溶液中，薄膜的溶解性

膜	混合比	模拟胃液	模拟肠液
PHARMACOAT® 606/ HPMCP	9/1	溶解	溶解
	8/2	溶解	溶解
	7/3	溶解	溶解
	6/4	微溶	溶解
	5/5	几乎不溶	溶解
	4/6	几乎不溶	溶解
	3/7	几乎不溶	溶解

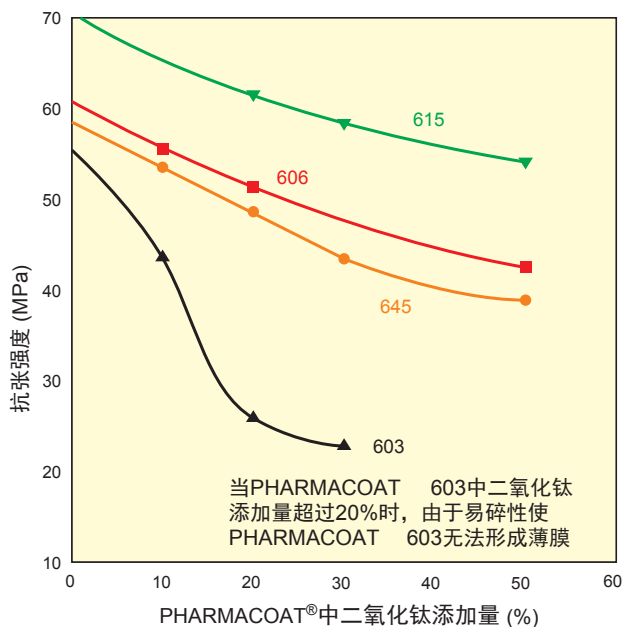


图10. TiO_2 对PHARMACOAT®薄膜抗张强度的影响

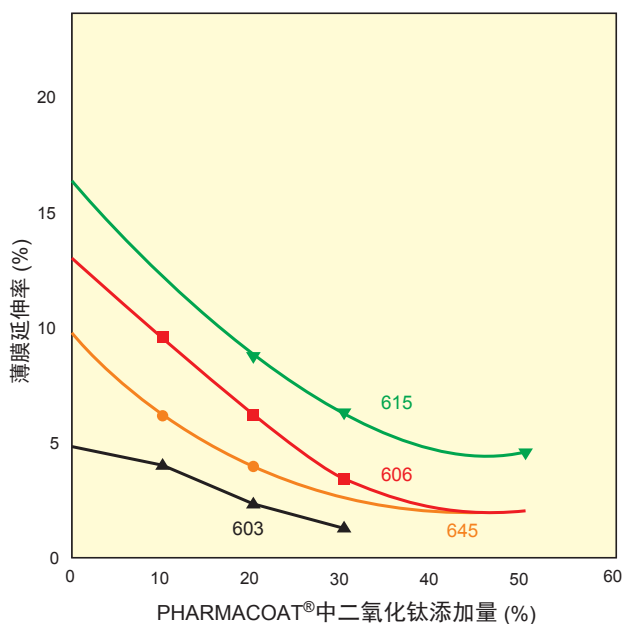


图11. TiO_2 对PHARMACOAT®薄膜延伸率的影响

表2. PHARMACOAT®应用指南

应用	目的
片剂薄膜包衣	掩味, 遮色, 着色, 硬度 (改善易碎性), 稳定性
糖包衣的内衬层	增加稳定性, 防止片芯吸潮
肠溶包衣的内衬层	防止相互反应
片剂和颗粒剂的粘合剂	增加可压性和相容性

1) PHARMACOAT®的溶解技巧

PHARMACOAT®是粒子尺寸在50-70 μm 之间的粉末, 当大量溶解PHARMACOAT®时必须注意避免由于形成粉尘而导致的材料损失。此外, 由于PHARMACOAT®在水中以及混合溶液中具有较高的溶解性, 如果将其一次性添加到上述溶液中, 易形成结块, 需要长时间才能溶解。因此, PHARMACOAT®需要按照如下步骤溶解。

a) 溶解于水中

将全部PHARMACOAT®加入至预先加热至80 $^{\circ}\text{C}$ 以上、占总水量1/3的水中, 同时以较高速度搅拌均匀。因为热水是PHARMACOAT®的不良溶剂, 因此获得均一润湿分散体。之后一边搅拌一边添加冷水至规定体积, 降低搅拌速度并持续搅拌直至PHARMACOAT®完全溶解。当水温降至30 $^{\circ}\text{C}$ 以下, PHARMACOAT®可以完全溶解, 溶液可以用作包衣液。如果使用高能搅拌器, 将PHARMACOAT®逐渐加入到30 $^{\circ}\text{C}$ 以下的水中, 并不断搅拌, PHARMACOAT®将很容易溶解。注意避免产生气泡或泡沫。

粘度为6~10% (小于100mPa·s) 的溶液需要静置几个小时, 泡沫才会消失。下列物质可以用作消泡剂:

- 信越化学的Shin-Etsu Silicone KM-72
(聚二甲基硅氧烷)
- 日光化学的NIKKOL SO-15
(倍半油酸山梨坦)
- 旭电化的Pulronic F 68
(聚氧乙烯(160)-聚氧丙烯(30)乙二醇)

b) 溶解于有机溶剂中

(乙醇/水体系)

因为PHARMACOAT®不溶于单一的醇溶液中, 所以在配制溶液时需首先将规定量的乙醇倒入容器内, 搅拌条件下加入所有的PHARMACOAT®。当获得均一的分散体后, 逐渐加入水并轻轻搅拌形成一个良好润湿的分散体, 作为包衣液。如果将PHARMACOAT®一次性倒入预先准备好的混合溶液中, 将形成不溶的结块。

尽管已经非常小心避免外来物质的污染, 但在使用前还是推荐筛分产品并且/或者过滤产品溶液。

如果在溶解装置、去除包衣液中的气泡或过滤溶液方面出现困难, 信越可以根据丰富的经验和专业知识提供技术建议。

2) 薄膜包衣

薄膜包衣通常使用水溶液而非有机溶剂, 因为使用水溶液时溶剂成本和设备成本较低 (溶剂的回收和处理较简单), 并且工艺更加安全 (更好的操作环境, 更低爆炸风险, 无需处理制剂中的残留溶剂)。因此, 信越推荐采用水溶液包衣。可使用干燥效率高和包衣时间短的设备。表3中给出了使用PHARMACOAT®包衣的一些典型例子。除了表中的这些例子, 很多包衣是为了特殊目的, 例如改善耐磨性、改善可印刷性、改善冲击强度、遮色和/或掩味和改善流动性。包衣处方和包衣量因目的不同而有很大差异, 并且根据不同情况, 有必要改变包衣液的处方、干燥温度以及包衣设备的操作参数。信越化学可以提供各种包衣适用性的技术建议。

表3.PHARMACOAT®薄膜包衣示例

1) 有机溶剂包衣示例	
实验室规模设备	
a) 包衣液组成	
PHARMACOAT® 606	6 份
乙醇	75.2 份
水	18.8 份
b) 包衣条件	
设备	新高效包衣机HCT-48N (Freund公司)
尺寸	480 mm
锅转速	16 (后期为20) min ⁻¹
喷枪	空气喷枪 × 1 (AT类型 喷嘴直径1.2 mm)
干燥空气	55 - 60°C
空气流速	3 m ³ /min
喷液速度	40 g/min
喷嘴空气	150 L/min
雾化压力	200 kPa
片床温度	46 - 39 °C
每批填料	25,000片, 5 kg (剂型: 8 mm, 200 mg/片)
c) 结果	
包衣时间	62.5分钟
包衣液消耗量	2500 g
PHARMACOAT® 606消耗量	6 mg/片
崩解时间(USP崩解试验, 平均)	包衣前: 2分20秒 包衣后: 3分30秒
生产规模设备	
a) 包衣液组成	
PHARMACOAT® 606	6 份
乙醇	75.2 份
水	18.8 份
b) 包衣条件	
设备	新高效包衣机HCT-130N (Freund公司)
尺寸	1300 mm
锅转速	5 (后期为8) min ⁻¹
喷枪	空气喷枪 × 3 (AT类型 喷嘴直径1.2 mm)
干燥空气	50 - 60°C
空气流速	10 ~ 15 m ³ /min
喷液速度	140 g/min×3
喷嘴空气	140 ~ 150 L/min
雾化空气	250 L/min
片床温度	37 - 30°C
每批填料	600,000片, 120 kg (剂型: 8 mm, 200 mg/片)
c) 结果	
包衣时间	143 min
包衣液消耗量	60.0 kg
PHARMACOAT® 606消耗量	6 mg/片
崩解时间(USP崩解试验)	包衣前: 2分20秒 包衣后: 3分30秒

2) 水溶液包衣示例		
实验室规模设备		
a) 包衣液组成		
PHARMACOAT®	606	645
水	6 份	10 份
	94 份	90 份
b) 包衣条件		
设备	新高效包衣机HCT-48N (Freund公司)	
尺寸	480 mm	
锅转速	16 min ⁻¹	
喷枪	空气喷枪 X 1 (ATF类型 喷嘴直径1.2 mm)	
干燥空气	70°C	←
空气流速	2.5 m ³ /min	←
喷液速度	30 g/min	←
喷嘴空气	150 L/min	←
雾化压力	200 kPa	←
片床温度	39°C	←
每批填料	5 kg	←
剂型	6.5 mm, 120 mg/片	←
c) 结果		
包衣时间 (基于片重的3%包衣量)	83 min	50 min
包衣液消耗量	2490 g	1500 g
PHARMACOAT® 606消耗量	3.6 mg/片	←
崩解时间 (USP崩解试验)	包衣前: 2分20秒 包衣后: 3分30秒	←
生产规模设备		
a) 包衣液组成		
PHARMACOAT®	606	645
水	6 份	10 份
	94 份	90 份
b) 包衣条件		
设备	新高效包衣机HC-130N (Freund公司)	
尺寸	1300 mm	
锅转速	8 min ⁻¹	
喷枪	空气喷枪 X 3 (AT类型 喷嘴直径1.2 mm)	
干燥空气	80°C	←
空气流速	15 m ³ /min	←
喷液速度	70 g/min×3	←
喷嘴空气	170 L/min	←
喷嘴空气+模式空气	250 L/min	←
片床温度	46°C	←
每批填料	120 kg	←
剂型	6.5 mm, 120 mg/片	←
c) 结果		
包衣时间 (基于片重的3%包衣量)	286 min	171 min
包衣液消耗量	60.0 kg	35.9 kg
PHARMACOAT® 606消耗量	3.6 mg/片	←
崩解时间 (USP崩解试验, 平均)	包衣前: 2分35秒 包衣后: 3分40秒	←

3) PHARMACOAT®包衣片剂的溶解特性

包衣片剂必须在模拟胃液中释放药物。此外重要的是，药物可溶解于水中、各种盐浓度的缓冲溶液中以及pH值与模拟胃液相似的溶液中。这是因为人体胃液的pH值会因年龄、体质等显示出个体差异，无论这些差异如何，药物治疗效果都必须保持不变。从这点来看，PHARMACOAT®薄膜有良好的溶解特性，这也是PHARMACOAT®可以作为包衣剂被广泛应用的原因之一。

为了说明PHARMACOAT®良好的溶解特性，采用不同的包衣剂，对含有3.2mg维生素B2、片重为190mg的维生素B2片剂进行包衣，并比较其溶出特性。结果如图12和图13所示。

对于具有pH依赖性溶出特性的试剂，如丙烯酸类聚合物和聚乙烯类聚合物，需要加入水溶性聚合物或者其它添加剂，而PHARMACOAT®的溶出特性不受pH值影响，较为稳定，使它更易被应用。

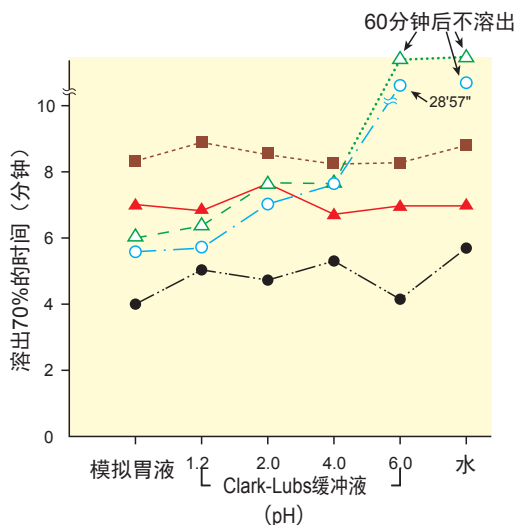
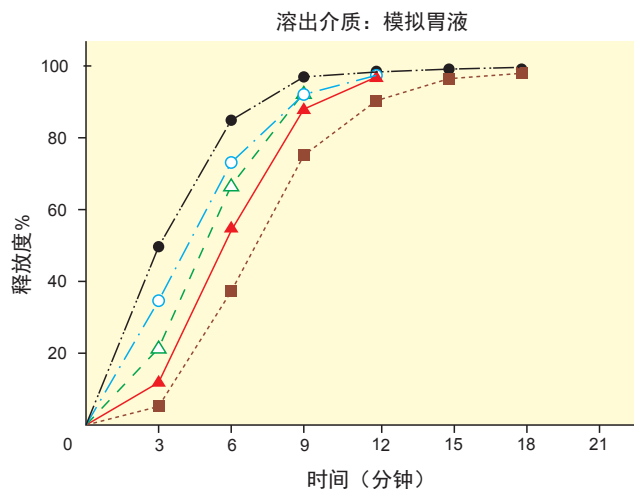
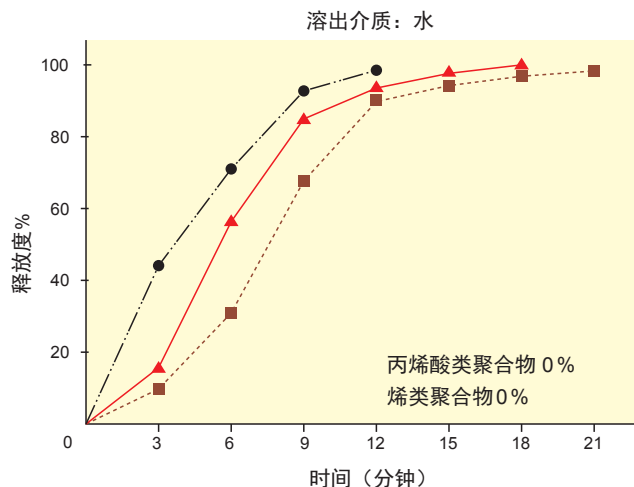
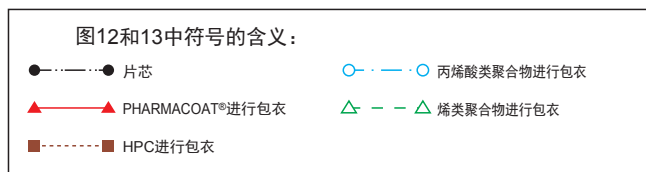


图12. 采用不同试剂进行包衣的片剂溶出70%的时间

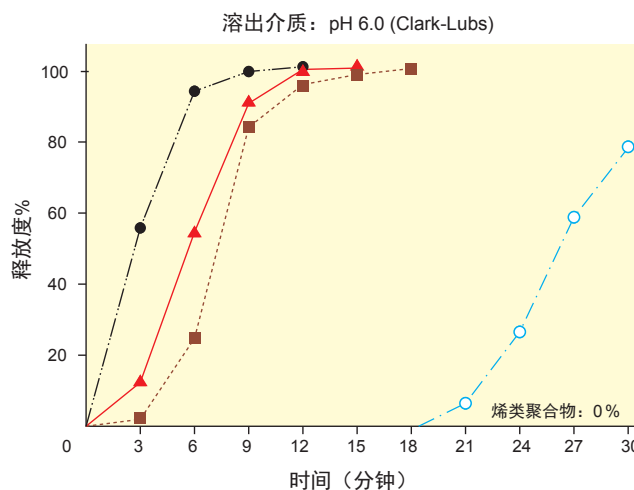


图13. 包衣片剂在不同pH值条件下的溶出测试结果

4) 制粒

PHARMACOAT®也可用于制粒中的粘合剂。细颗粒（平均50-70μm）使它与其它赋形剂(乳糖/玉米淀粉)混合良好，而且PHARMACOAT®对于流化床制粒以及高效剪切制粒（干混）非常有效。

尽管这里没有给出具体的介绍，但是低粘度型号（PHARMACOAT® 603为代表）做制粒粘合剂也是有效的，可以使粉末具有好的可压性。信越推荐在细颗粒和压片颗粒中使用PHARMACOAT®，作为不与活性成分相互作用的稳定性极佳的粘合剂。

表4: 处方

	高效剪切制粒		流化床制粒	
	干粉形式	溶液形式	干粉形式	溶液形式
乳糖 (200目)	3360 g	3360 g	2800 g	2800 g
玉米淀粉	1440 g	1440 g	1200 g	1200 g
微晶纤维素	200 g	200 g	—	—
PHARMACOAT® 606	150 g	50 g*	200 g	140 g*
水	1000 g	1000 g	1600 g	1860 g

*溶解在制粒液体中

表6: 颗粒性质

制粒方法	高效剪切制粒		流化床制粒	
	干粉形式	溶液形式	干粉形式	溶液形式
粘合剂含量	3%	1%	5%	3.5%
平均粒径 (μm)	223	203	211	220
堆密度 (g/mL)	松散	0.635	0.621	0.534
	轻敲	0.789	0.785	0.612
休止角 (°)	37	37	35	34
含水量 (%)	2.2	2.6	3.2	2.6

表5: 工艺条件 (高效剪切)

		干法混合	溶液加入
制粒	设备	垂直造粒机FM-VG-25 (Powrex公司)	
	制粒时间	10分钟	
	搅拌刀	300 min ⁻¹	
	切割刀	3000 min ⁻¹	
干燥	设备	流化床包衣机FLO-5 (Freund公司)	
	干燥温度	70°C	
	空气流速	2.2 m ³ /分钟	
	干燥时间	30分钟	

工艺条件 (流化床)

		干法混合	溶液加入
制粒	设备	流化床包衣机FLO-5(Freund公司)	
	干燥空气温度	82-83°C	83-84°C
	出气温度	28-30°C	29-32°C
	空气流速	2.2 m ³ /分钟	40 m ³ /分钟
	喷枪	Schlick喷嘴1.8 mm	
	雾化压力	300 kPa	
	喷枪位置	25 cm	40 cm
	喷雾时间	25分钟	20分钟
	振动/间歇	6秒/30秒	
	干燥	终点	出气温度达到35°C时
干燥空气温度		与制粒工艺相同	
空气流速		2.2 m ³ /分钟	
振动/间歇		6秒/180秒	
干燥时间		15分钟	7分钟

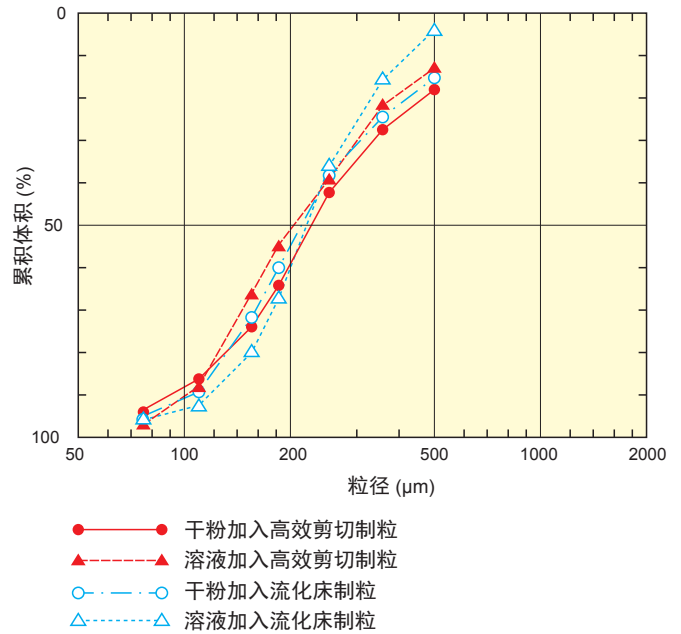


图14. 累积粒径分布

产品信息

PHARMACOAT®符合美国药典-羟丙甲纤维素（取代类型：2910）、欧洲药典-羟丙甲纤维素和日本药典-羟丙甲纤维素所有质量标准专论的要求。具体型号见表7。

请联系我们以获得最新的产品规格。

表7: PHARMACOAT®型号

型号	粘度(mPa·s)	取代类型	甲氧基含量 (%)	羟丙氧基含量 (%)
603	2.4 - 3.6	2910	28.0 - 30.0	7.0 - 12.0
645	3.6 - 5.1			
606	4.8 - 7.2			
615	12.0 - 18.0			

SB-4（羟丙甲纤维素2208）尤其适合用于糖包衣的粘合剂，代替明胶和阿拉伯胶用于糖包衣。请联系我们以获得更多信息。



包装

- 50kg - 纸板桶内衬双层聚乙烯袋 [尺寸：465 mm (Φ)×740 mm(H)]
- 1kg - 双层聚乙烯袋

安全操作的预防措施

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。
(最低爆炸浓度：55 g/m³, Mukai等, 1995)

注意：溢出的粉末在潮湿时会变得很滑。可能会导致眼部刺激。

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进行人工呼吸。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。

- 穿戴适当的防尘口罩、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。
- 如果溢出物是粘性溶液，尽可能刮去，然后用大量水冲洗。
将刮下的溢出物放入适当的容器中以便进行废物处理。

储存

保持干燥。远离热源和阳光。储存在密闭容器里。

处理

内容物：处理未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进行处理。

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>
