



邻苯二甲酸羟丙甲纤维素酯 美国国家处方集

# HPMCP

肠溶包衣材料





## 目录

介绍 .....	1
描述 .....	2
pH溶解机制 .....	3
溶解性 .....	4
稳定性 .....	5
使用指南 .....	6
应用 .....	7
产品信息 .....	9
安全操作的预防措施 .....	10

## 介绍

肠溶包衣材料用于保护药物不被胃酸分解或保护胃黏膜免受药物刺激。HPMCP（邻苯二甲酸羟丙甲纤维素酯）自1971年作为一种肠溶包衣纤维素衍生物上市以来，已被众多研究者证明是一种安全有效的材料，并且作为肠溶包衣材料在制药工业中被广泛应用。HPMCP已被美国国家处方集（USP/NF），欧洲药典（EP）和日本药典（JP）收录。

HPMCP的化学结构是羟丙甲纤维素的单邻苯二甲酸酯（邻苯二甲酸羟丙甲纤维素酯），且可以通过改变邻苯二甲酰基的含量控制HPMCP开始快速崩解的pH值。HPMCP现有HP-55和HP-50两种型号，其pH-溶解性质不同。而且，本文还介绍了HP-55的特殊型号HP-55S，其分子量更大、薄膜强度更高、抗胃酸性能更强。应根据不同处方选择合适的HPMCP型号以达到特定的目的。

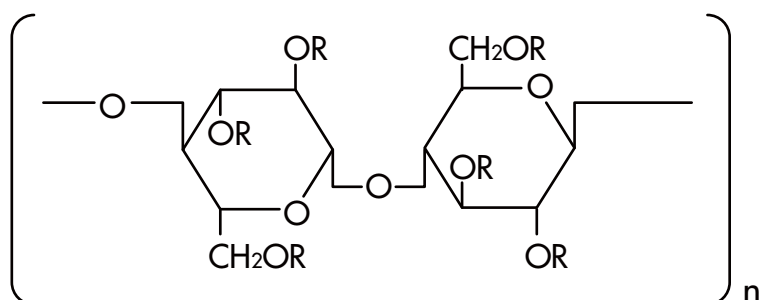
我们一直在努力提高产品的质量和研究新的应用技术来满足客户需要。

详细的技术信息请见独立刊物《技术信息》。

## 描述

商品名	HPMCP
通用名	邻苯二甲酸羟丙甲纤维素酯 (羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯)
缩写	HPMCP
IUPAC名称	纤维素, 2-羟丙基甲基醚, 氢苯-1,2-二羧酸酯
CAS注册号	9050-31-1
合规性	NF (美国国家处方集) EP (欧洲药典) JP (日本药典)

### 结构式



R = -H  
-CH<sub>3</sub>  
-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)OH  
-COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COOH

## pH溶解机制

肠溶包衣材料用于保护药物不被胃酸分解或保护胃黏膜免受药物刺激。因此，肠溶包衣材料不溶于胃液，但当肠溶制剂传递到小肠时立即溶解。

HPMCP含有一个羧苯甲酰基（邻苯二甲酰基），但是它的骨架结构是水溶性聚合物羟丙甲纤维素（HPMC）。邻苯二甲酰基可以决定HPMCP的溶解性质，由于疏水性其不溶于水但溶于弱酸性到中性介质。

此外，储存过程中没有降低溶解性的现象。

图1显示了HPMCP的pH溶解机制。HPMCP的未解离型有一个邻苯二甲酰基，由于其疏水性在水中溶解性非常低；随着pH升高，解离平衡向形成离子型移动致水溶性增加。因此，通过调整邻苯二甲酰基含量可以控制HPMCP开始溶解的pH值。HP-55和HP-50的溶解pH分别为pH 5.5和pH 5.0左右。

HPMCP的pH溶解性质取决于离子强度和电解质浓度不同的缓冲液类型，HP-55在pH 5.5左右时溶解，HP-50在pH 5.0左右时溶解（图2）。

图1. 羧苯甲酰（邻苯二甲酰）基团的解离

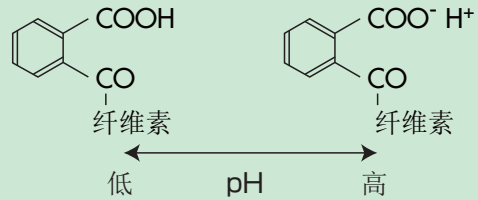
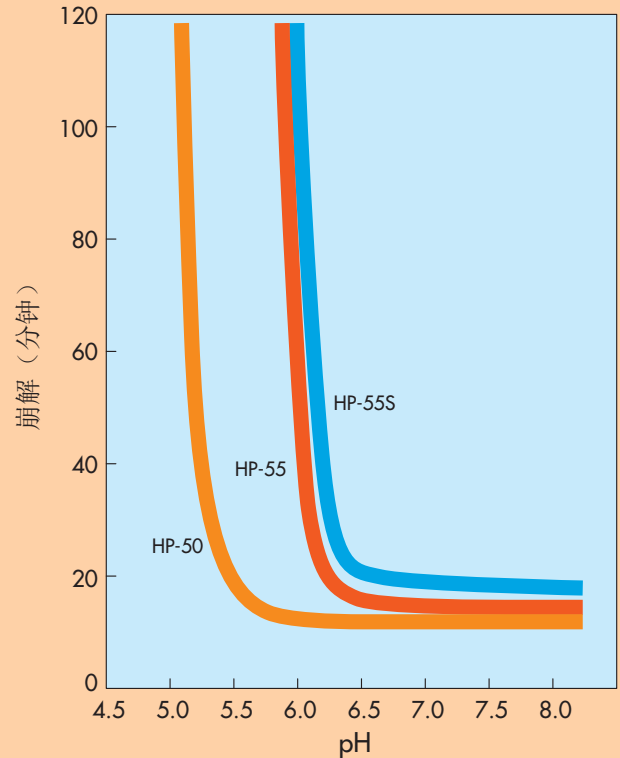


图2. 美国药典磷酸盐缓冲液&美国药典邻苯二甲酸盐缓冲液\*  
[NaOH -  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , NaOH -  $\text{C}_6\text{H}_4(\text{COOH})\text{COOK}$ ]



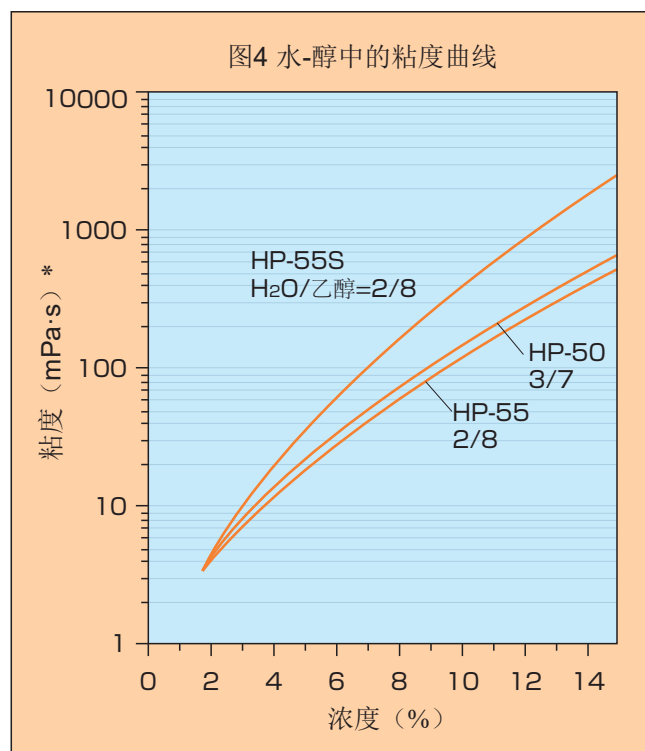
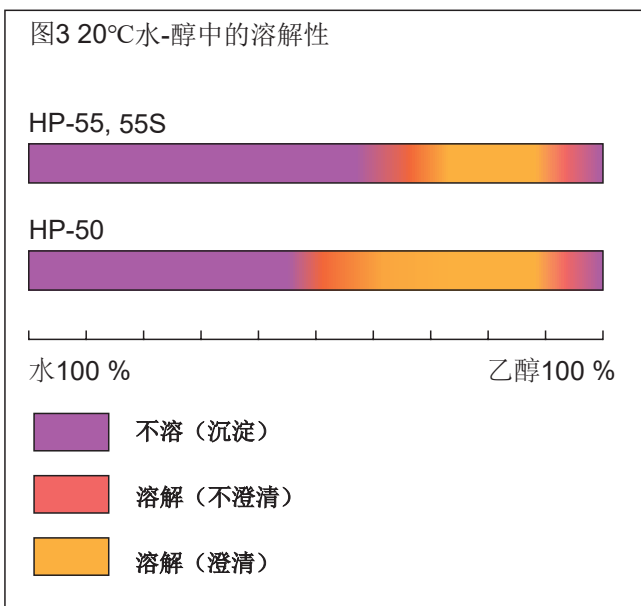
\*~pH 5.6：美国药典磷酸盐缓冲液  
pH 5.8~：美国药典邻苯二甲酸盐缓冲液

根据崩解试验方法，测量有机溶剂溶液浇铸膜的溶出时间  
(厚度：100  $\mu\text{m}$ ；尺寸：10  $\times$  10 mm)

# 溶解性

采用有机溶剂，通常是水-醇体系配制HPMCP的包衣溶液。图3和图4分别显示了HPMCP在水-醇中的溶解性和粘度曲线。表1显示了HPMCP在其它溶剂中的溶解性。

包衣液的粘度通常等于或低于100 mPa·s。因此HP-55、HP-50和HP-55S的典型聚合物浓度分别是9%、8%和6%。



\*旋转粘度计 (Brookfield BL型), 20°C

表1 不同有机溶剂中的溶解性

	HPMCP		Shin-Etsu AQOAT
	HP-55 HP-55S	HP-50	AS-MG
丙酮	○	△	○
丙酮/水 (95:5)*	○	○	○
丙酮/乙醇(1:1)*	○	○	○
二氯甲烷	△	△	△
二氯甲烷/乙醇 (1:1)*	○	○	○
二恶烷	○	○	○
甲醇	△	△	○
异丙醇	△	×	×
乙醇	×	×	×
乙醇/水(8:2)*	○	○	○
乙醚	×	×	×

○：可溶 △：溶胀或部分溶解 ×：不溶

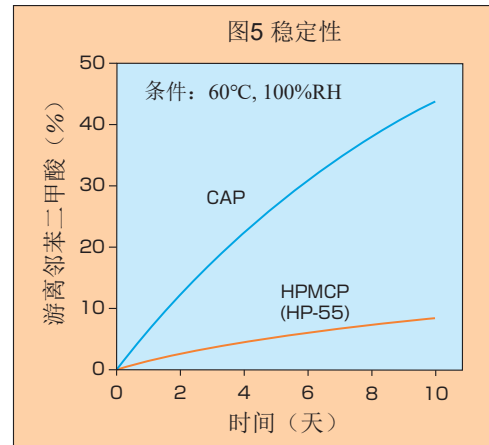
\*：质量比例

# 稳定性

## HPMCP粉末的稳定性

(高湿条件下的加速试验)

HPMCP是一种高度稳定的聚合物。然而，在极端条件下，HPMCP结构中的邻苯二甲酸酯键可以通过水解释放游离邻苯二甲酸。60°C，100%RH的情况下，结构中具有相同邻苯二甲酰基的邻苯二甲酸醋酸纤维素（CAP）的水解速度比HPMCP快（图5）。

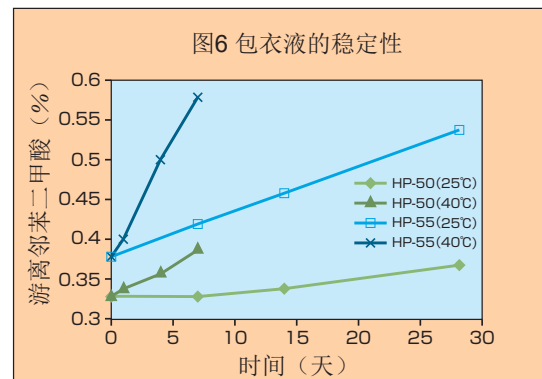


## HPMCP包衣溶液的稳定性

邻苯二甲酸羟丙甲纤维素酯（HP-55和HP-50）的乙醇-水包衣溶液的稳定性如图6所示。按照如下处方制备的溶液保存在25°C和40°C条件下，分析游离邻苯二甲酸含量。25°C时，水解相对缓慢。

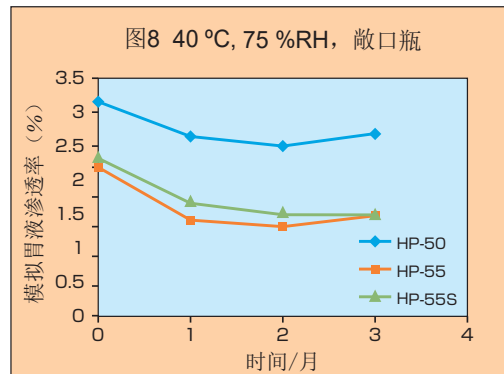
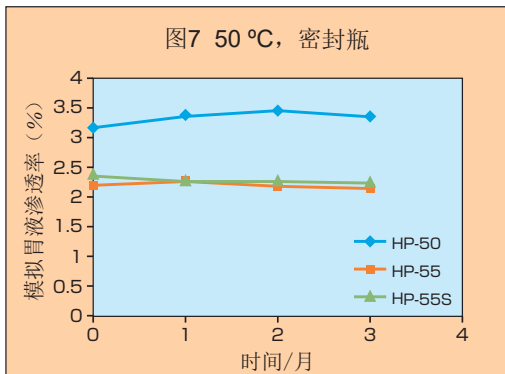
测试溶液	
HPMCP (HP-50 或 HP-55)	6.7 %
柠檬酸三乙酯	1.3
乙醇	80
水	12

制备的包衣溶液在25°C下是稳定的。



## HPMCP包衣片剂的稳定性

采用8% HPMCP（HP-50, HP-55和HP-55S）进行包衣的片剂，在两种加速条件下（50°C，封闭瓶和40°C，75%RH，敞口瓶）储存3个月。对2小时后模拟胃液（SGF）渗透量进行评价。结果如图7和图8所示。



采用HPMCP包衣的片剂，在两种加速条件下其耐酸性可以维持3个月。HPMCP可以被认为是一种高度稳定的聚合物。

## 使用指南

### 包衣液的制备

HPMCP水-乙醇包衣液制备按如下步骤进行。

- 1) 将HPMCP分散在乙醇中。
- 2) 向分散液中加入一定量水，并搅拌。

在直接制备混合溶剂的情况下，逐步将HPMCP粉末添加到混合溶剂中，以免团聚体的形成。

### 包衣液中的其他成分

如有要求，将其他成分如色淀、增塑剂、滑石粉等加入HPMCP包衣液中，典型组成如下所示。

#### 增塑剂

柠檬酸三乙酯是有效的增塑剂，但其他增塑剂，包括十六醇、脂肪和油，例如蓖麻油、橄榄油和脂肪酸单甘油酯，也可以单独使用或组合使用。增塑剂添加量为5-10%（基于HPMCP），可有效防止薄膜中产生裂缝或提高耐酸性。

基于HPMCP的高含量二氧化钛（超过10%）的情况下，需要更多的增塑剂。

#### 色素

二氧化钛和色淀等经常应用在包衣中，在人工胃液中有时会出现抗酸力明显下降的现象。尤其是二氧化钛添加量为10%或更多时（基于HPMCP含量）。

#### 滑石粉

添加滑石粉可有效避免流化床中颗粒包衣的粘附问题。通常添加量为10-30%。



## 应用

### ○ 片剂包衣

#### 包衣液处方

HP-55	9.0%
乙醇	72.8%
纯净水	18.2%

#### 操作条件

机器	New Hi-Coater HCT-48N (Fruend 公司)
	锅尺寸48 cm
投料	5 kg空白片 (8 mm, 200 mg)
锅转速	16 min-1
喷枪	空气喷枪ATF 喷嘴1.2 mm
雾化空气	150 l/min, 200 kPa
干燥空气	60 °C
片床	34 °C
排气	37 °C
喷雾速度	50 g/min

### 结果

喷雾时间	89分钟
包衣液的消耗量	4444 g (基于5 kg的8%)
包衣量	15.2 mg/片
包衣产率	95 %

### 包衣片的性能

耐酸性*1	不变 (0/100 片)
液体吸收*2	2.2 %
崩解时间*3	7.2分钟

\*1: 根据崩解试验法在含有水溶性红色染料的模拟胃液 (pH 1.2) 中试验2小时, 试验结束后计算100片中染色的破裂片数。

\*2: 耐酸性试验后, 测量平均增重。

\*3: 模拟肠液中的崩解时间 (pH 6.8)。

#### 崩解时间的pH依赖性

pH	Mcllvaine 缓冲液	Clark-Lubs 缓冲液
4.5	> 120 min	-
4.75	> 120	> 120 min
5.0	> 120	> 120
5.25	62	> 120
5.5	24	78
5.75	14	40
6.0	-	26



片剂包衣实验





## ○ 颗粒包衣

### 包衣液处方

HP-55	6.0 %
滑石粉	1.8 %
乙醇	73.8%
纯净水	18.4 %

### 操作条件

机器	Flow Coater FLO-1 (Fruend公司)
投料	1.5 kg胰酶颗粒
喷枪	空气喷枪Schlick 喷嘴1.2 mm
喷枪位置	距颗粒床表面25 cm
雾化空气	200 l/min, 250 kPa
干燥空气	75℃
颗粒床	50℃
排气	45℃
喷雾速度	50 g/min

## 结果

喷雾时间	125 分钟
包衣液消耗量	6250 g (基于1.5kg HPMCP的25%)
包衣量	280 mg/g-颗粒
包衣产率	86 %

## 包衣颗粒的性能

耐酸性*4	4.3 %
崩解时间	10.1 分钟
剩余淀粉酶活力*5	96 %

\*4: 根据溶出试验法在模拟胃液 (pH 1.2) 中试验2小时, 试验结束后, 用UV测定胰酶蛋白的溶出度。

\*5: 1小时耐酸试验后测定淀粉酶活力。



颗粒包衣实验



## 产品信息

表2 HPMCP规格

型号	标示邻苯二甲酰基含量	邻苯二甲酰基含量标准	粘度	粘度规格	pH溶解性
HP-50	24 %	21.0 ~ 27.0 %	55 mPa·s	44 ~ 66 mPa·s	≥ 5.0
HP-55	31 %	27.0 ~ 35.0 %	40 mPa·s	32 ~ 48 mPa·s	≥ 5.5
HP-55S			170 mPa·s	136~204 mPa·s	

### 包装

25 kg - 内衬双层聚乙烯袋的纤维板桶

1 kg - 双层聚乙烯袋



## 安全操作的预防措施

### 警告: 可能形成易燃或爆炸粉尘-空气混合物。

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。  
(最低爆炸粉尘浓度: 85 g/m<sup>3</sup>, Mukai等, 1995)

### 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:

- 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。

### 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>

---