

改良 HPMC-Synchron 的应用

信 道 药 厂 倪 宏

HPMC (羟丙基甲基纤维素)作为一种优良的粘合剂、助溶出剂和薄膜包衣材料,正逐渐在我国制剂工业中被推广应用。HPMC 在水中能缓慢溶解,且不受介质 pH 的影响,利用这种特性 HPMC 还可以用作不溶性骨架缓释片的致孔剂、亲水性凝胶缓释片的骨架材料和缓释制剂的包衣材料等,此外还可与难溶性药物制成固体分散剂,提高药物的溶出度、生物利用度以及药品质量的稳定性^[1]。

美国 Forest 厂研究利用湿热处理 HPMC,使之水解和氧化而获得一种改良的 HPMC^[2]。处理前的 HPMC (Methocel E50)羰基含量低于 0.9%(W/W),羧基含量低于 0.36%(W/W),而处理后的 HPMC 羰基含量为 0.2—3.0%(W/W),羧基含量

为 0.37—2.6%(W/W)。这种改良 HPMC 又名 Synchron。HPMC 经处理后水溶液粘度基本没有改变,分子量也未见减少,但利用它制得的缓释剂具有更高的化学稳定性和恒定的血药浓度,由于其水溶性的降低,缓释性愈加持久,并且还能减少生理上的阻塞和刺激等可能产生的副作用,故而使药效进一步得以发挥。另外, Synchron 作为缓释剂基质时,添加羧甲基纤维素钠或阴离子表面活性剂可以明显增加大 HPMC 水溶解时的粘度^[3]。例如,用 Synchron 制得的扑尔敏缓释片中添加 15% 十二烷基硫酸钠可使体外释药达到零级速率。十二烷基硫酸钠含量过高不宜口服,另一种阴离子表面活性剂二辛硫代琥珀酸钠已被临床采用^[4]。

早先曾有人将 HPMC 预先湿润再制成

固体缓释剂，用量为5—25%，缓释剂的溶出度是靠压成制剂时的压力和HPMC的含量来控制，并要求湿度小于0.5%，这个湿度对制剂工艺是不利的^[6]。而使用Synchron时，温度与化学结构相比则成为次要因素，后者是控制溶出度的主要因素。

Synchron能明显增强对药物溶出的控制，其作用机制尚未弄清，据推测可能是Synchron分子中增加了羧基、羰基和羟基的数量，它们之间的氢键相互影响使制剂膨胀性减小，水溶性降低之故。Synchron缓释制剂的溶出时间可在较大范围内控制：舌下含片为1/4—4小时，口服片为4—10小时，阴道、直肠栓剂可达12—36小时。这样长时间的释药在临床上，特别是用于治疗冠心病、精神病、溃疡、胃酸过多、生理代谢障碍等方面是有重要意义的。

作为缓释制剂基质的Synchron中还可以加入稳定剂和还原剂。稳定剂是防止在运输、贮存中羰基和羧基含量发生变化；还原剂通常用抗坏血酸硬脂酸酯、软脂酸酯和偏亚硫酸钠等以阻止氧化。稳定剂和还原剂通常是在处理(水解、氧化)HPMC之前加入，用量为0.1—1.0%。

Synchron缓释制剂的剂量可参考下式计算：

$$\text{剂量} = \frac{D \times 0.693 \times SV}{L_{1/2}}$$

其中：D是普通制剂剂量

SV是需要维持的时间(小时)

$L_{1/2}$ 是药物半衰期

下面例举用Synchron制作的各类缓释制剂供参考^[3]。

1. 缓和吸收剂

	(mg/片)
Synchron	232
胃粘膜素	25
氢氧化铝凝胶干颗粒	250

三硅酸镁	250
尼泊金甲酯	0.8
尼泊金丙酯	0.08
樱桃香精	16
Syloid 244(气相白炭黑)	5
聚乙二醇6000	6.81
硬脂酸	8.0

混和，压片，每片重0.794g，11—23 kg 硬度。

2. 止痛剂 (mg/片)

阿司匹林粉	525.0
Synchron	325.5
甘氨酸	45.0
Syloid 244(气相白炭黑)	4.5

混和，压片，片重0.9g。

3. 抗组胺剂 (mg/片)

扑尔敏	12.60
Synchron	509.20
尼泊金甲酯	0.52
尼泊金乙酯	0.08
Syloid 244(气相白炭黑)	2.63

混和，压片，片重0.525g，硬度11—13 kg。

4. 轻泻剂 (mg/片)

酚酞	33.00
Synchron	513.64
尼泊金甲酯	0.55
尼泊金丙酯	0.06
Syloid 244(气相白炭黑)	2.75

混和，压片，每片重0.55g，硬度10 kg。

5. 减充血剂 (mg/片)

Synchron	728.5
山梨糖醇	42.5
甘露醇	42.5
硬脂酸	17.2
薄荷脑	4.3
桉油醇	2.1
樟脑	4.3
Syloid 244(气相白炭黑)	8.6

混和，压片，每片重0.85g，硬度8—10 kg。

6. 维生素 (mg/片)

维生素C 105

Synchron 691

Syloid 244(气相白炭黑) 4

混和, 压片, 每片重0.8 g, 硬度 11—

13 kg。

7. 血管扩张剂

硝酸甘油 325 g

β -乳糖 2,975 g

Syloid 244(气相白炭黑) 50 g

樱桃香精 100 g

Synchron 23,750 g

8. 抗炎剂

泼尼松龙 250 g

Synchron 9,465 g

Syloid 244(气相白炭黑) 50 g

樱桃香精 100 g

9. 抗躁狂剂

碳酸锂 15,000 g

Synchron 19,880 g

Syloid 244(气相白炭黑) 10 g

樱桃香精 15 g

10. 制酸剂

氢氧化铝凝胶 12,500 g

甘氨酸镁 12,500 g

胃粘膜素 5,000 g

聚乙二醇6000 34.5 g

Synchron 12,000 g

Syloid 244(气相白炭黑) 250 g

樱桃香精 500 g

11. 抗菌素制剂

氮苄青霉素 12,500 g

Synchron 2,500 g

Syloid 244(气相白炭黑) 30 g

樱桃香精 25 g

我国生产的HPMC外观呈纤维状,规格划分不细,质量不够稳定,在用作粘结剂和成膜材料时问题还不突出,当用于制备各类缓释制剂时就远不符合需要了。从发展我国缓释制剂角度看,制剂工业亟需规格齐全、质量稳定和粉末状的HPMC,包括改良HPMC-Synchron。

参 考 文 献

[1] Sugimoto I et al: Chem Pharm Bull, 30(12):4479, 1982

[2] U. S. Pat. № 4, 226, 849

[3] Walker CV et al: Int J Pharm, 11(4): 309, 1982

[4] Dalv PV et al: Int J Pharm, 18(1—2): 201, 1984

[5] U. S. Pat. № 3, 870, 790