

# 片形、几何形状和薄膜包衣对 HPMC 缓释骨架片中药物释放的影响

Shahrzad Missaghi, PhD; Piyush Patel, MPharm; Sandip B. Tiwari, PhD; Tomas P. Farrell, PhD; Ali R. Rajabi-Siahboomi, PhD

## 摘要:

本研究中保持羟丙甲纤维素亲水骨架不变,通过改变表面积/体积比(SA/V),考察片剂的几何形状对不同溶解度和不同剂量的模型药物从骨架中释放的影响。结果显示,质量和 SA/V 值相同而片形不同的骨架片中,药物的释放行为是相似的。相反,几何形状相同但 SA/V 值不同的骨架片释放行为是不一致的。本研究的结果表明,片剂的设计(片形和颜色)为改变药物释放、产品重塑和创造特性处方提供了机会,将会为口服缓释制剂带来更大的效益。

## 1. 前言

羟丙甲纤维素(羟丙基甲基纤维素, HPMC), 因其在全球法规适应性、稳定性、易生产性、多用性、材料实用性等方面有诸多优势, 并且可适用于多种药物和满足不同释放要求, 已被广泛认可用作口服缓释制剂处方中的亲水骨架材料。<sup>1</sup> HPMC 骨架中的药物释放受到多重变量的影响, 其中包括聚合物的类型和规格、药物的粒径、剂量和溶解度、聚合物与药物的用量比, 填充剂的类型和规格以及聚合物与填充剂的用量比。<sup>2-4</sup> 片剂的外形、几何形状和颜色是重要的影响因素, 它们决定了口服制剂的辨识度、顺应性、吞咽性和区分剂量。选择特定的片形可以增强片剂的力学性质、美化外观、简化操作并易于包装。<sup>5</sup> 片形和包衣对于产品的品牌化(品牌辨识度、倾向性和“个性化”, 例如将治疗的疾病与片剂的形状和颜色联系起来)十分重要。<sup>6</sup> 片剂的形状、大小和表面积都会影响药物释放行为<sup>7-8</sup>, 并可以利用这些参数调整释放速率(例如 Geomatrix、圆顶型骨架片)<sup>2,9</sup>, 又或者可以增强对释药方位的控制(例如特殊形状的片剂可以实现胃内滞留)<sup>10-13</sup>。如果一个亲水骨架片已经完成研发, 释药行为也已通过指定的片形确立了, 通常就不会再改动片剂的几何形状。这种情况在那些剂量或者溶解度达到极限值的药物上尤为常见, 这些药物的释放主要是通过扩散和溶蚀作用, 对其他变化更加敏感。之前有研究考察了易溶性药物从 HPMC 骨架中的释放, 结果表明当 SA/V 值恒定时, 药物的释放不受片形(圆或椭圆)的影响而保持一致。<sup>7</sup> 全球范围内大多数生产的药片都经过了包衣。包衣的目的有很多: 比如美化外观、提高吞咽性、加强辨识度和品牌化、掩味、提高机械强度以及防潮、避光和隔氧。目前的研究显示, 普通的速释包衣不会影响 HPMC 骨架片的释药。<sup>14</sup>

本研究的目的是评价片剂外形和几何形状对 HPMC 骨架片中药物释放的影响, 此处 HPMC 骨架是保持不变的, 变化的是片剂的 SA/V 值, 模型药物分别为易溶的盐酸二甲双胍和几乎不溶的吲达帕胺。除了传统的圆形和胶囊形片, 还增加了哑铃形和五角形片一起参与评价。同时本研究还考察了不同水性薄膜包衣系统, 对 HPMC 骨架片释药行为的影响。

## 2. 原料与方法

### 2.1 原料

所用原料包括: 羟丙甲纤维素(药用级羟丙甲纤维素美多秀™, K100M CR 和美多秀™ K15M CR, IFF, 美国生产, 由卡乐康全球总经销)、微晶纤维素(Emcocel 90M, 德国 JRS 公司)、气态二氧化硅(Aerosil 200, 德国赢创)、硬脂酸镁(美国 Mallinckrodt)、一水合乳糖(Fast Flo, 美国 Foremost)、盐酸二甲双胍(印度 Wanbury)和吲达帕胺(中国山东济南)。

### 2.2 HPMC 骨架片片的制备和表征

所有骨架片均通过直接压片法制得(投料量 2kg)。盐酸二甲双胍骨架片的制备方法是: 称取 19%(w/w)的微晶纤维素

(MCC)与 0.5%(w/w)的气态二氧化硅一同过 ASTM 35 号筛网(500 $\mu$ m)，过筛后的物料置于双筒混合机(美国 Patterson Kelley)中，加入 50%(w/w)盐酸二甲双胍和 30%(w/w)美多秀 K100M CR 混合 5 分钟。称取 0.5%(w/w)硬脂酸镁加入上述混合好的物料中，继续混合 1 分钟。<sup>15</sup>

吡达帕胺骨架片的制备方法是：称取 0.75%(w/w)的吡达帕胺与处方量(59.57%，w/w)一半的乳糖，置于高剪切制粒机(VG-25，美国 Glatti Air Techniques)中以混合 5 分钟，搅拌桨转速为 200rpm，切刀转速为 500rpm。剩余的乳糖与 0.5%(w/w)气态二氧化硅一同过 ASTM 35 号筛网，过筛后的物料加入上述的高剪切制粒机中，混合 5 分钟。再加入 38.68%(w/w)美多秀 K15M CR，继续混合 5min。最后加入 0.5%(w/w)硬脂酸镁，再以 400rpm 的搅拌桨速度混合 1 分钟。<sup>16</sup>

压片采用设备是 10 冲旋转压片机(Piccola，阿根廷 Riva)，转盘转速为 20rpm。每一种模型药物都考察了多种片形的影响。盐酸二甲双胍骨架片考察了标准的圆形浅凹片(14.3mm)、胶囊形片(19\*9.3mm)和哑铃形片(19\*9.1mm)三种片形。吡达帕胺骨架片考察了标准的圆形浅凹片(7.1mm)、胶囊形片(9.5\*6.6mm)和五角形片(8.2\*7.9mm)三种片形。所有样片的物理性质也一并列入考察项，包括片重差异、硬度、厚度(Multicheck，德国 Erweka)、脆碎度(Vanderkamp Fiabilator，美国 VanKel Industries)和 SA/V 比值(通过仪器参数和相关的数学公式得到)。

### 2.3 SA/V 值相同

为了评价相同的 SA/V 值对释药的影响，分别压制了 SA/V 值相同片形不同的盐酸二甲双胍和吡达帕胺缓释片，两种缓释片的片重分别为 1000mg 和 200mg(表 1)。

表 1. 表面积与体积比(SA/V)值恒定时盐酸二甲双胍和吡达帕胺骨架片的物理性质

| 处方        | 片厚<br>(mm) | 硬度<br>(kp) | 硬度*<br>(MPa) | 表面积(SA)<br>(mm <sup>2</sup> ) | SA/V<br>(mm <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> ) |       |
|-----------|------------|------------|--------------|-------------------------------|---|-------|
| 盐酸二甲双胍骨架片 | 标准圆形浅凹片    | 6.34±0.04  | 14.9±0.5     | 1.737                         | 509.36                                      | 0.612 |
|           | 哑铃形片       | 7.25±0.05  | 16.1±0.9     | 1.301                         | 516.50                                      | 0.617 |
|           | 胶囊形片       | 6.70±0.06  | 16.5±0.7     | 1.375                         | 513.98                                      | 0.611 |
|           |            |            |              |                               |   |       |
| 吡达帕胺骨架片   | 标准圆形浅凹片    | 4.77±0.03  | 12.5±0.5     | 4.066                         | 154.09                                      | 0.974 |
|           | 五角形片       | 4.14±0.05  | 12.7±1.0     | 4.495                         | 158.90                                      | 1.041 |
|           | 胶囊形片       | 3.83±0.03  | 10.0±0.2     | 3.081                         | 163.26                                      | 1.057 |

注：盐酸二甲双胍和吡达帕胺骨架片的压片力分别为 17.5~23kN 和 11.5~13kN，以使不同形状的片剂可以达到相似的硬度(n=10)。盐酸二甲双胍和吡达帕胺骨架片的片重分别为 1000mg 和 200mg。硬度\*是根据各骨架片断裂方向的截面积标准化后得到的。

### 2.4 SA/V 值不同

改变指定形状的骨架片的 SA/V 值，可以通过调整片重来实现，本研究中盐酸二甲双胍骨架片的片重变化范围在 750~1440mg 之间，吡达帕胺骨架片的范围在 150~300mg 之间(表 2)。每一种片形都考察了三个不同的 SA/V 值对释药的影响。每个模型药的片剂的组成与上述制备过程是一致的。

表 2. 不同表面积与体积比(SA/V)值的盐酸二甲双胍和吡达帕胺骨架片的物理性质

| 处方                 | 片重<br>(mg) | 片厚<br>(mm) | 硬度<br>(kp) | 硬度*<br>(MPa) | 表面积(SA)<br>(mm <sup>2</sup> ) | SA/V<br>(mm <sup>2</sup> /mm <sup>3</sup> ) |
|--------------------|------------|------------|------------|--------------|-------------------------------|---|
| 盐酸二甲双胍骨架片<br>胶囊形片  | 750        | 5.35±0.05  | 9.7±0.9    | 1.022        | 452.93                        | 0.704                                       |
|                    | 1000       | 6.79±0.04  | 16.2±1.2   | 1.327        | 523.04                        | 0.601                                       |
|                    | 1440       | 9.28±0.06  | 23.5±1.7   | 1.377        | 644.26                        | 0.509                                       |
| 哑铃形片               | 750        | 5.86±0.06  | 9.2±0.7    | 0.940        | 449.27                        | 0.709                                       |
|                    | 900        | 6.71±0.03  | 11.8±0.6   | 1.041        | 490.71                        | 0.646                                       |
|                    | 1325       | 9.22±0.03  | 18.2±1.3   | 1.125        | 613.07                        | 0.543                                       |
| 吡达帕胺骨架片<br>标准圆形浅凹片 | 150        | 3.10±0.03  | 8.5±0.2    | 4.573        | 137.88                        | 1.240                                       |
|                    | 200        | 3.91±0.08  | 11.4±1.0   | 4.670        | 158.08                        | 1.045                                       |
|                    | 300        | 5.43±0.04  | 17.5±0.7   | 4.953        | 195.99                        | 0.865                                       |
| 五角形片               | 150        | 3.41±0.06  | 7.4±0.2    | 3.335        | 136.31                        | 1.169                                       |
|                    | 200        | 4.20±0.06  | 11.6±1.1   | 4.022        | 154.04                        | 0.990                                       |
|                    | 300        | 5.69±0.04  | 17.8±3.2   | 4.310        | 187.47                        | 0.818                                       |

注：盐酸二甲双胍和吡达帕胺骨架片的压片力分别为 18kN 和 13kN(n=10)。硬度\*是根据各骨架片断裂方向的截面积标准化后得到的。

## 2.5 缓释骨架片的薄膜包衣

为了评价薄膜包衣对释药的影响，分别选取了哑铃形盐酸二甲双胍骨架片(片重=1000mg)和五角形吡达帕胺骨架片(片重=200mg)进行包衣，四种全配方薄膜包衣系统(美国卡乐康)分别为欧巴代®II(Opadry® II)高效薄膜包衣系统 32K10908、欧巴代 II 85F94544，欧巴代®amb(Opadry® amb)防潮包衣配方 80W90677 和用于片芯隔离的欧巴亮®2(Opaglos®2)高光薄膜包衣系统 97W90646。包衣过程均采用全打孔包衣锅(15 英寸, CompuLab, 美国 Thomas Engineering)，工艺依照标准包衣参数，增重为 4%(w/w)。

## 2.6 溶出实验

采用满足 USP 符合性的溶出仪(VanKel VK7000, 美国 Varian Inc.)，按已报道过的方法测定盐酸二甲双胍骨架片和吡达帕胺骨架片的释放曲线。<sup>15-16</sup> 盐酸二甲双胍骨架片的释放度实验使用的是第二法(桨法)100rpm，配合沉降篮，介质为纯水 1000ml，UV 检测波长为 233nm。吡达帕胺骨架片使用的是第一法(篮法)100rpm，介质为 0.05M pH6.8 磷酸盐缓冲液 900ml，并用 HPLC 检测。计算相似因子  $f_2$ ，比较不同片形的骨架片的释药差异，以及不同包衣系统的包衣片间的差异。

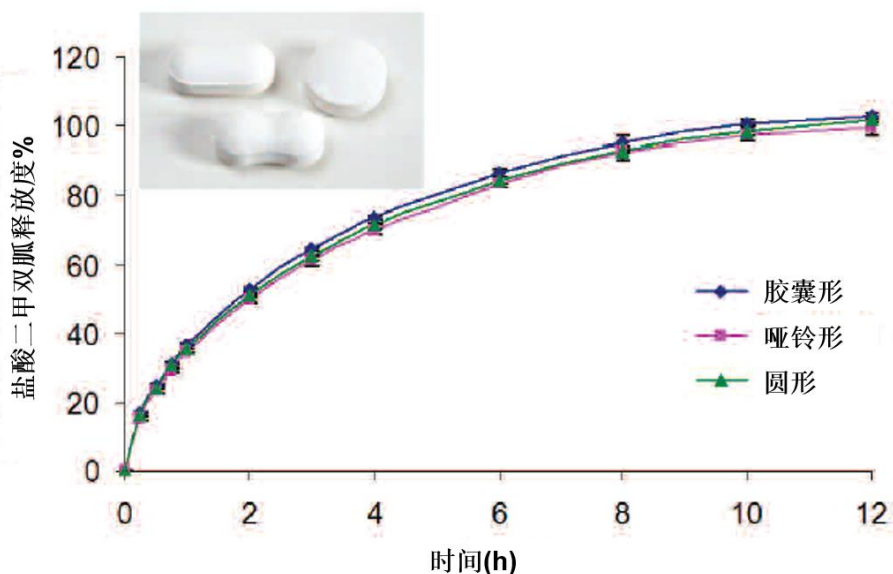
## 3. 结果与讨论

### 3.1 SA/V 比值相同

Siepmann 等考察了扩散控制的圆柱形骨架片的纵横比(半径/高度)和尺寸对释药的影响，发现骨架片的几何形状会释药行为。<sup>8</sup> 他们认为小的圆柱形片剂有更大的相对表面积(即绝对表面积/绝对体积)，所以小的圆柱形片剂要比大的释药快。当然纵横比(半径/高度)适用于比较圆柱体，但在比较不同形状的片剂时，SA/V 值比纵横比更有意义。Reynolds 等考察了 SA/V 值对 HPMC 骨架片的释药影响，但是他们的研究主要集中在扩散控制的释药行为(用于高溶解性药物)。<sup>7</sup> 本研究不仅考察了 SA/V 值与片形和薄膜包衣对 HPMC 骨架片中易溶性药物释放的影响，也考察了对几乎不溶的药物的影响。

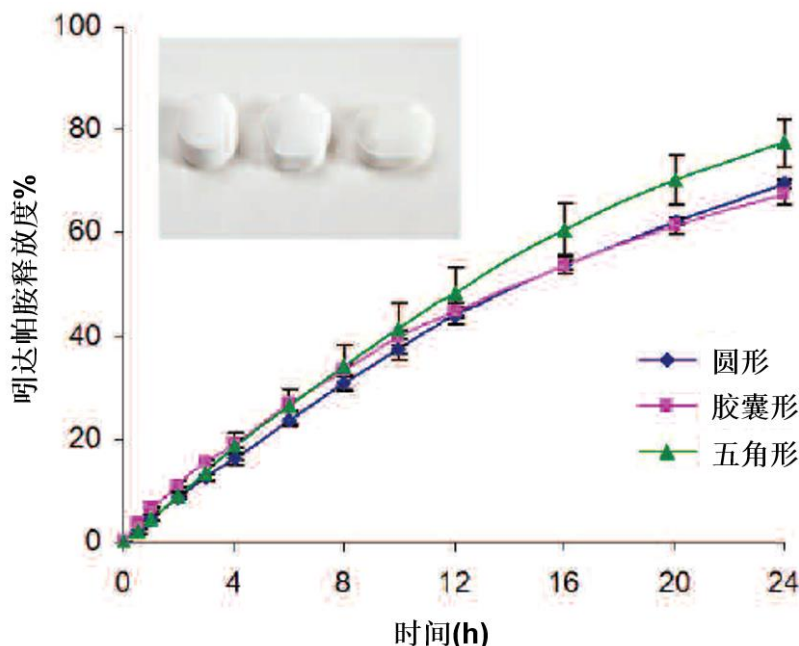
SA/V 值相同的情况下，二甲双胍和吲达帕胺骨架片都具有较好的药学性质，包括片重差异小、硬度高和脆碎度低(表 1)。图 1 和图 2 分别为盐酸二甲双胍缓释骨架片和吲达帕胺缓释骨架片的释药曲线。以圆形片为参比，计算了不同几何形状的片剂的释放度相似因子( $f_2$ )。盐酸二甲双胍骨架片的  $f_2$  值分别为 88.2(胶囊形片)和 92.4(哑铃形片)。吲达帕胺骨架片的  $f_2$  值分别为 78.4(胶囊型片)和 64.0(五角形片)。因此，释放结果是相似的( $f_2 > 50$ )，说明当 SA/V 值保持恒定时，改变片剂的几何形状不会影响释放行为。这一发现对制药领域的意义重大，以商业和品牌化的角度出发，为了提升品牌意识，可以对骨架片的形状进行调整，而不至于会对释放曲线产生明显的影响。

图 1. SA/V 值恒定时盐酸二甲双胍骨架片的释放度



注：三种片形的盐酸二甲双胍骨架片片重均为 1000mg。溶出实验采用带沉降篮的 USP II 法(桨法)，转速 100rpm，介质为纯水 1000ml(n=6)。

图 2. SA/V 值恒定时吲达帕胺骨架片的释放度



注：三种片形的吲达帕胺骨架片片重均为 200mg。溶出实验采用带沉降篮的 USP I 法(篮法)，转速 100rpm，介质为 0.05M pH6.8 磷酸盐缓冲液 900ml(n=6)。

### 3.2 SA/V 值不同

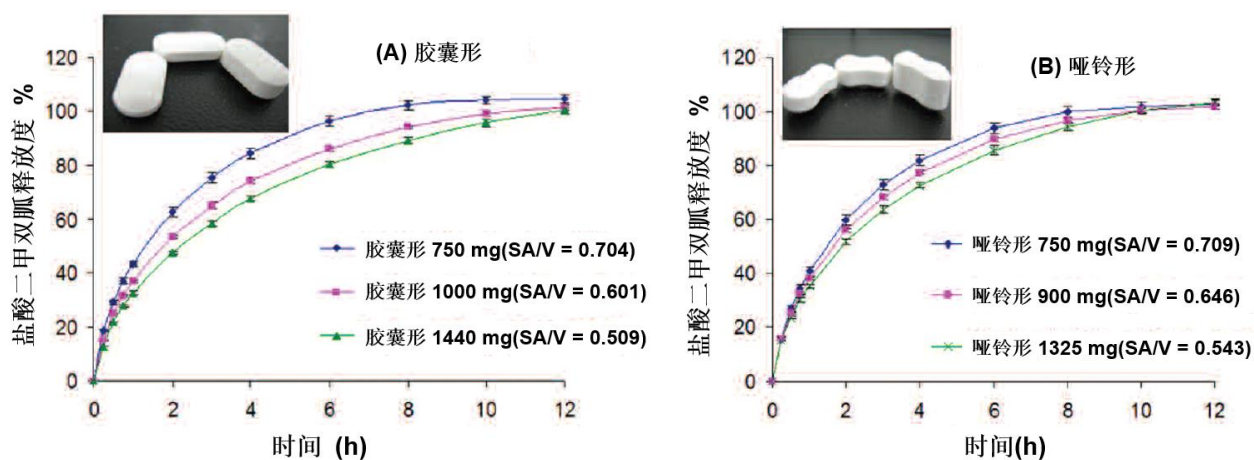
SA/V 值不同的情况下，二甲双胍和吡达帕胺骨架片同样都具有较好的药学性质，包括片重差异小、硬度高和脆碎度低(表 2)。图 3 和图 4 分别为盐酸二甲双胍缓释骨架片(胶囊形和哑铃形片)和吡达帕胺缓释骨架片(胶囊形型和五角形片)的释药曲线。结果显示，片重增加使 SA/V 值降低，继而两种模型药骨架片的释放均变慢。对盐酸二甲双胍(易溶)而言，这可能是由于小的片剂(高 SA/V 值)的扩散通道距离更短；而对于吡达帕胺(几乎不溶)，小的片剂单位体积的表面积更大，使得更容易产生溶蚀作用。此外，表 2 的数据还反映了片重与硬度的直接关系。研究表明当亲水骨架片中聚合物的用量和级别选择合适时，硬度对释药的影响将会降到最低。<sup>1,18</sup> 因此，改变 SA/V 值会直接影响 HPMC 骨架中药物的释放。这个研究发现对药学工作者在设计剂量成比例的处方时非常重要，因为要达到优化的释放曲线可能不必对处方再多做改进，而仅需要选择一个合适的 SA/V 值。

为了研究释药机理和不同骨架片的释放行为，将每一种模型药的各个片形的释放数据收集起来进行比较。结果发现释放度在 5%~60%间的数据符合幂律模型，计算公式为  $M_t/M_{inf} = kt^n$ 。<sup>19</sup>

其中  $M_t$  为  $t$  时间释放的药量， $M_{inf}$  为无限长时间后释放的药量， $k$  为综合了片剂结构和几何性质的动力学常数， $t$  为释放时间， $n$  为表示释药机理的扩散幂指数。对于圆柱形片剂， $n \leq 0.45$  表明释药以扩散控制为主， $n \geq 0.89$  时表明释药以溶蚀或弛豫控制为主。 $0.45 < n < 0.89$  时，表明整个释放过程是受扩散和溶蚀共同控制的。 $n$  与  $k$  的值呈负相关。

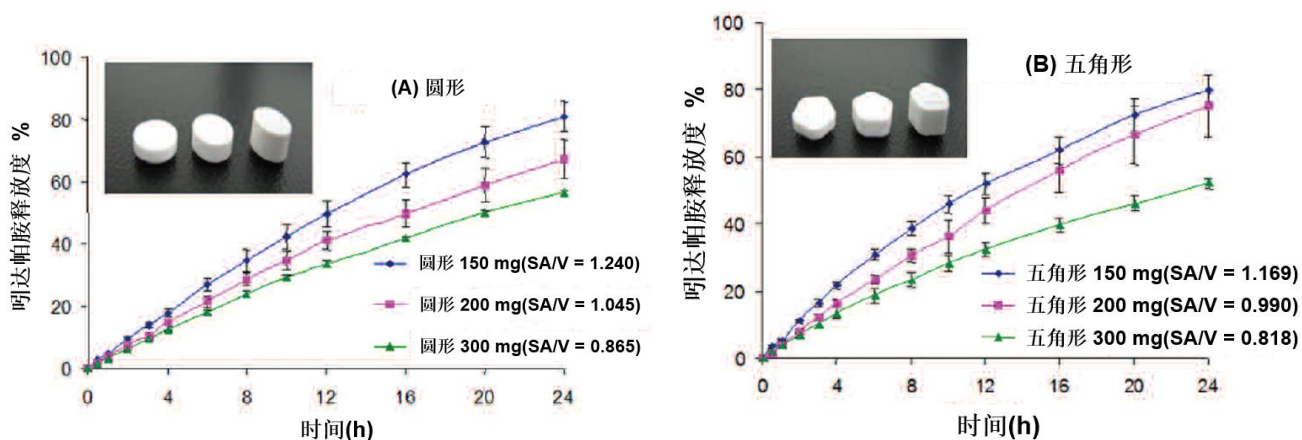
盐酸二甲双胍缓释骨架片的  $n$  值介于 0.56~0.63 之间，吡达帕胺骨架片的  $n$  值在 0.77~0.94 之间。 $n$  值结果说明所有骨架片的释放行为都是不规则的，是扩散、溶蚀和溶胀共同作用的结果。根据测定数据可以发现，盐酸二甲双胍缓释骨架片的释放更趋于受扩散控制，而对于吡达帕胺骨架片，溶蚀或弛豫作用占主导地位。所有骨架片的相关系数( $R^2$ )都大于 0.99。盐酸二甲双胍缓释骨架片的  $k$  值较大(大于 31)，说明存在突释行为。<sup>20</sup>

图 3. 不同 SA/V 值的盐酸二甲双胍骨架片的释放度



注：溶出实验采用带沉降篮的 USP II 法(桨法)，转速 100rpm，介质为纯水 1000ml，(A)为胶囊形片，(B)为哑铃形片(n=6)。

图 4. 不同 SA/V 值的吲达帕胺骨架片的释放度

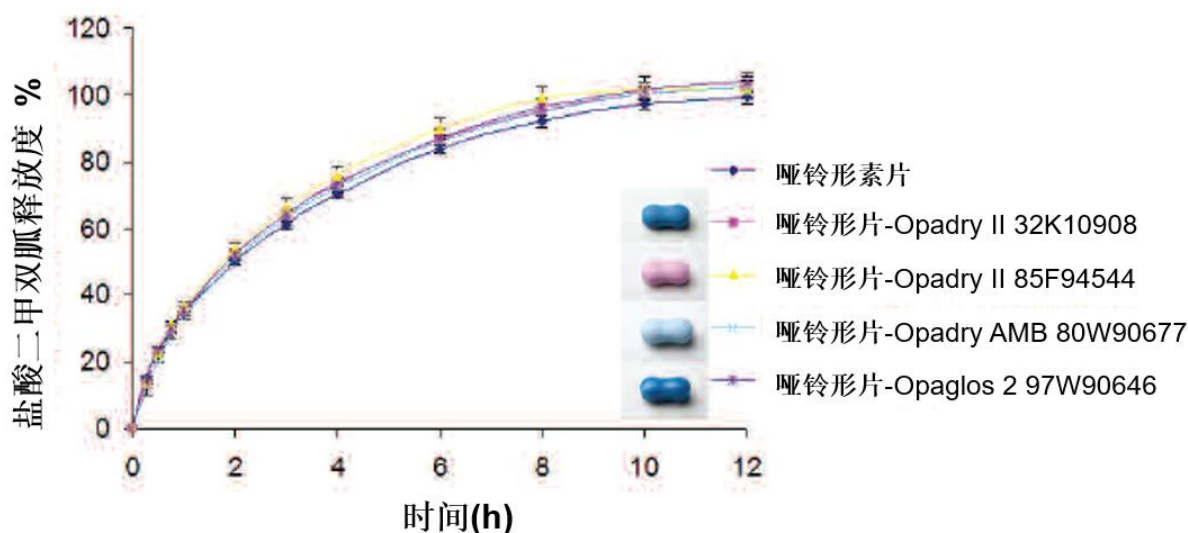


注：溶出实验采用带沉降篮的 USP I 法(篮法)，转速 100rpm，介质为 0.05M pH6.8 磷酸盐缓冲液 900ml，(A)为圆形片，(B)为五角形片(n=6)。

### 3.3 薄膜包衣的影响

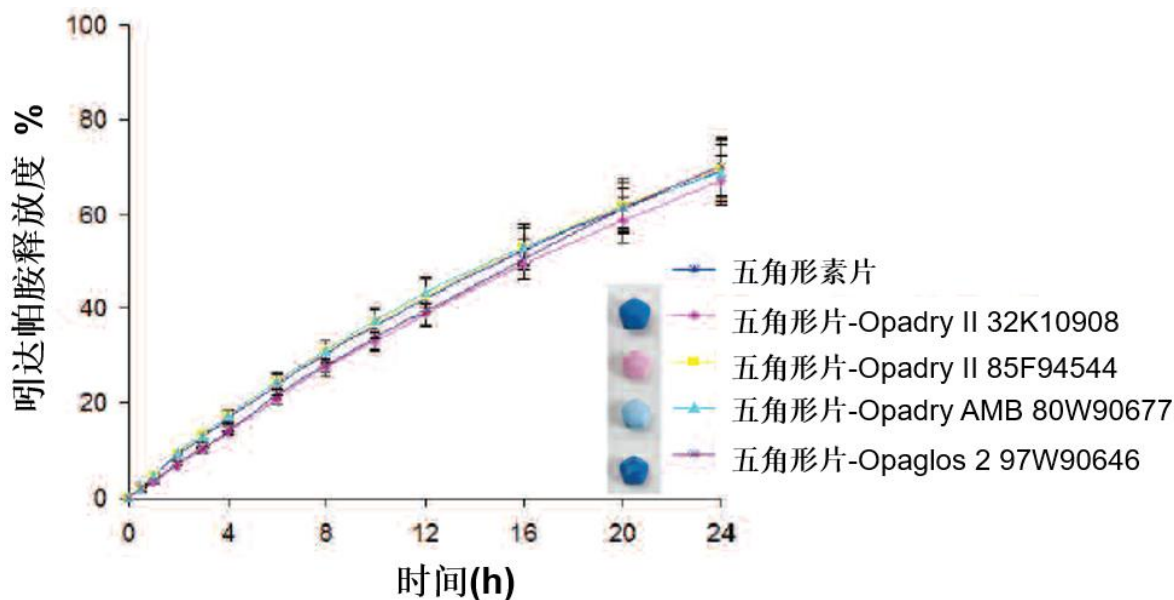
正如之前讨论过的，片剂薄膜包衣在制药领域是非常常见的。包衣的目的有很多，比如增强处方稳定性、掩味、美化外观、加强辨识度和品牌化以及便于包装。薄膜包衣配方中通常使用的是低粘度的亲水性聚合物，包衣后不会对亲水骨架片的释放产生影响。考虑到选择的包衣系统不同，大多数情况下片剂的包衣增重约在 3%。而在本研究中，目标包衣增重约为 4%(w/w)，目的是为了可以覆盖异形片(五角形和哑铃型片)的边角，再是可以考察在超过常用包衣增重的情况下，薄膜包衣对释放的影响。图 5 和图 6 分别为包衣后的和吲达帕胺骨架片的释药曲线，可以发现使用不同的包衣配方，对释放均无明显影响，盐酸二甲双胍骨架片包衣片与素片释放的  $f_2$  值为 71~82，吲达帕胺骨架片的  $f_2$  值为 75~96。实验发现包衣片与素片的释放结果相近，说明使用不同化学组成的薄膜包衣系统进行包衣，不会对骨架片中亲水聚合物的水化和形成凝胶层产生明显影响。这与 Levina 等的传统片形的包衣骨架片上得到研究结果是一致的。<sup>14</sup>

图 5. 盐酸二甲双胍骨架片素片与包衣片的释放度比较



注：片剂的颜色是由欧巴代/Opaglos 配方的颜色决定的。

图 6. 吡达帕胺骨架片素片与包衣片的释放度比较



注：片剂的颜色是由欧巴代/Opaglos 配方的颜色决定的。

#### 4. 结论

片剂的形状、几何形状和颜色，是影响口服制剂的辨识度、顺应性、吞咽性和剂量区分度的重要因素。对于 HPMC 缓释亲水骨架片而言，SA/V 值比片剂对控制释药的影响更大。恒定的 SA/V 值得到的释药曲线是相近的，SA/V 值不同释药也会随之产生差异，SA/V 值越大释放速度越快。本研究的结果揭示了 SA/V 值与骨架片释药的直接联系，这种联系无关药物的溶解度、剂量、释药机理或者片形。使用不同组成的薄膜包衣系统对骨架片进行包衣，不会影响药物的释放行为(素片和包衣片的释放度  $f_2$  值均>70)。这一研究发现对药剂工作者的意义重大，因为想要获得理想的释放数据，可以通过设计特定尺寸和形状的骨架片来实现，而不需要对处方做过多的调整。总而言之，片剂设计(形状和颜色)为改善药物释放、重塑现有产品和创造独特处方提供了有利条件，将为缓释口服制剂带来更大的收益。

## 参考文献

1. Tiwari SB, Rajabi-Siahboomi AR. Extended-release oral drug delivery technologies: monolithic matrix systems. In: Jain KK, ed. *Methods Mol Biol*. Vol. 437. Humana Press: Totowa, NJ; 2008:217-243.
2. Colombo P, Catellani PL, Peppas NA, Maggi L, Conte U. Swelling characteristics of hydrophilic matrices for controlled release, new dimensionless number to describe the swelling and release behavior. *Int J Pharm*. 1992; 88:99-109.
3. Tiwari SB, Rajabi-Siahboomi AR. Modulation of drug release from hydrophilic matrices. *Pharm Tech Eur*. September 2008.
4. Li CL, Martini LG, Ford JL, Roberts M. The use of hypromellose in oral drug delivery. *J Pharm Pharmacol*. 2005;57(5):533-546.
5. Santos HMM, Sousa JJM. Tablet compression. In: Gad SC, ed. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes*. John Wiley & Sons: New York, NY; 2008:1133-1163.
6. Pill identification tool. Website visited: <http://www.webmd.com/pillidentification/default.htm>, Date accessed: August 28, 2009.
7. Reynolds TD, Mitchell SA, Balwinski KM. Investigation of the effect of tablet surface area/volume on drug release from hydroxypropyl methylcellulose controlled-release matrix tablets. *Drug Dev Ind Pharm*. 2004;28(4):457-466.
8. Siepman J, Kranz H, Peppas NA, Bodmeier R. Calculation of the required size and shape of hydroxypropyl methylcellulose matrices to achieve desired drug release profiles. *Int J Pharm*. 2000; 201:151-164.
9. Losi E, Bettini R, Santi P, Sonvico F, Colombo G, Lofthus K, Colombo P, Peppas NA. Assemblage of novel release modules for the development of adaptable drug delivery systems. *J Control Release*. 2006; 111:212-218.
10. Caldwell LJ, Gardner CR, Cargill RC. Drug delivery device which can be retained in the stomach for a controlled period of time. US Patent No. 4735804. April 5, 1988.
11. Caldwell LJ, Gardner CR, Cargill RC, Higuchi T. Drug delivery device which can be retained in the stomach for a controlled period of time. US Patent No. 4758436. July 19, 1988.
12. Curatolo WJ, Lo J. Gastric retention drug system for controlled drug release. US Patent No. 5443843. August 22, 1995.
13. Klausner EA, Eyal S, Lavy E, Friedman M, Hoffman, A. Novel levodopa gastroretentive dosage form: in-vivo evaluation in dogs. *J Control Release*. 2003;88 (1):117-126.
14. Levina M. Influence of fillers, compression force, film coating and storage conditions on performance of hypromellose matrices. *Drug Del Tech*. 2004;4(1):34-42.
15. Palmer F, Levina M, Rajabi-Siahboomi AR. Investigation of a directly compressible metformin HCl 500 mg extended release formulation based on hypromellose. Paper presented at CRS Annual Meeting. June 18-22, 2005.
16. Levina M, Palmer F, Rajabi-Siahboomi AR. Investigation of a directly compressible hypromellose matrix formulation for a low dose, practically insoluble drug. Paper presented at AAPS Annual Meeting and Exposition. November 6-10, 2005.
17. Moore JW, Flanner HH. Mathematical comparison of curves with an emphasis on in vitro dissolution profiles. *Pharm Tech*. 1996;20(6):64-74.
18. Velasco MV, Ford JL, Rowe P, Rajabi-Siahboomi AR. Influence of drug: hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets. *J Control Release*. 1999; 57:75-85.
19. Spiepmann J, Peppas NA. Modelling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv Drug Deliv Rev*. 2001; 48:139-157.
20. Levina M, Rajabi-Siahboomi AR. The influence of excipients on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices. *Int J Pharm*. 2004; 93(11):2746-2754.

根据我司所知及所信, 本文包含的信息真实、准确, 但由于方法、条件以及产品设备的差异, 故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上, 也不作同样的产品适用性担保。我司对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不担保客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

更多信息请与卡乐康中国联系, 电话:+86-21-61982300/4001009611·传真:+86-21-54422229

[www.colorcon.com.cn](http://www.colorcon.com.cn) · [marketing\\_cn@colorcon.com](mailto:marketing_cn@colorcon.com)

北美  
+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲  
+44-(0)-1322-293000

拉丁美洲  
+54-11-5556-7700

印度  
+91-832-6727373

中国  
+86-21-61982300

[www.colorcon.com](http://www.colorcon.com)



© BPSI Holdings LLC, 2019. 本文所包含信息归卡乐康所有, 未经许可不得使用。

\*除了特别指出外,所有商标均属BPSI公司所有

\*美多秀™/METHOCEL™是 IFF 公司注册商标