

# 醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯在固体分散体中的应用

优普惠 2019-03-05



| 文章来源：优普惠供应商-亚什兰

| 文章作者：王如意、刘怡

## 摘要

醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS) 具有两亲性。HPMCAS<sub>Tg</sub>约120°C，因其具pH依赖性而常用做肠溶薄膜包衣材料。HPMCAS不仅对常用的难溶性药物无定形态固体分散体 (SD) 制备工艺 (溶剂蒸发法、热熔挤出法、喷雾 (冷冻) 干燥法和球磨法) 具有良好的适应性，而且可以较好的抑制SD贮存过程中以及体外溶出和体内溶解后的药物重结晶，提高SD稳定性。本文综述了近年来HPMCAS在SD应用中的研究进展。

## 1 HPMCAS的分类和基本性质

HPMCAS具有两亲性，其中醋酰基提供了疏水性，琥珀酰基提供了亲水性。随着醋酰基含量的增加，琥珀酰基含量的降低，HPMCAS分为L，M和H三个规格 (每个型号又细分为粗粒径G和细粒径F两个小规格，粗粒径赋予更好的流动性而细粒径赋予更好的混合均匀性)，疏水性依次增强，溶解pH依次升高，但三者的玻璃转化温度接近，约120°C。HPMCAS各个规格的基本性质列于表1。

表1 HPMCAS的基本性质

规格	甲氧基/%	羟丙氧基/%	乙酰基/%	琥珀酰基/%	溶解 pH
LF/LG	20-24	5-9	5-9	14-18	5.8
MF/MG	21-25	5-9	7-11	10-14	6.0
HF/HG	22-26	6-10	10-14	4-8	6.8

\*各F规格的HPMCAS平均粒径约5μm，G规格约1mm。

在溶解性方面，HPMCAS能溶于常用有机溶剂，如丙酮、甲醇，以及乙醇-水，乙醇-丙酮等混合体系，但不溶于纯水。

## 2 HPMCAS作为SD载体的工艺适用性

制备SD的常用方法有熔融法,溶剂法(又称为共沉淀法或共蒸发法),溶剂-熔融法,研磨法和喷雾(冷冻)干燥法[3]。适合产业化的主要是热熔挤出法(HME,是熔融法的一种)和喷雾干燥法,也有市售产品采用共沉淀法制备。对HME而言,需要将药物与载体等在一定温度(药物和聚合物的降解温度以下, $T_g$ 值以上)熔融,混合,分散和挤出,因此期望聚合物具有较低的 $T_g$ 值和熔融粘度;对喷雾干燥法而言,需要将药物与载体材料溶解在制剂可接受的有机溶剂中,通过喷枪雾化,再进行干燥,因此聚合物要有较好的溶解性和较低的溶液粘度。HPMCAS的 $T_g$ 约 $120^{\circ}\text{C}$ ,浓度为5%-10%时在常用有机溶剂中的粘度大都低于 $30\text{Pa}\cdot\text{S}$ ,故对两种工艺都有良好的适应性。近年共有4个基于以HPMCAS为载体的SD制备的片剂产品上市,包括Vertex公司的特拉匹韦片(商品名Incivek)和依伐卡托片(商品名Kalydeco)(采用喷雾干燥法),Roche公司的威罗菲尼片(商品名Zelboraf)(共沉淀法),及Merck Sharp& Dohme公司的泊沙康唑片(商品名Noxafil)(热熔挤出法)。

Ashish 等报道,HPMCAS LF, MF和HF的活化能分别为139, 126和137 kJ/mol,提示在HME过程中, MF可能具有更好的熔融流变性[4]。在 $200^{\circ}\text{C}$ 以下进行HME操作时,过程前后HPMCAS的 $T_g$ 值,吸湿性和粘度等性质的变化较小,但是所有规格的HPMCAS都会在HME过程中释放出醋酸和琥珀酸, LF规格相比其他规格释放量最少。经过HME过程后,在相同pH值的溶液中, LF和MF膜的溶解时间与HME之前相比几乎没有发生变化,而HF膜的溶解时间却显著延长,特别是在pH6.8的缓冲液中(见图1)

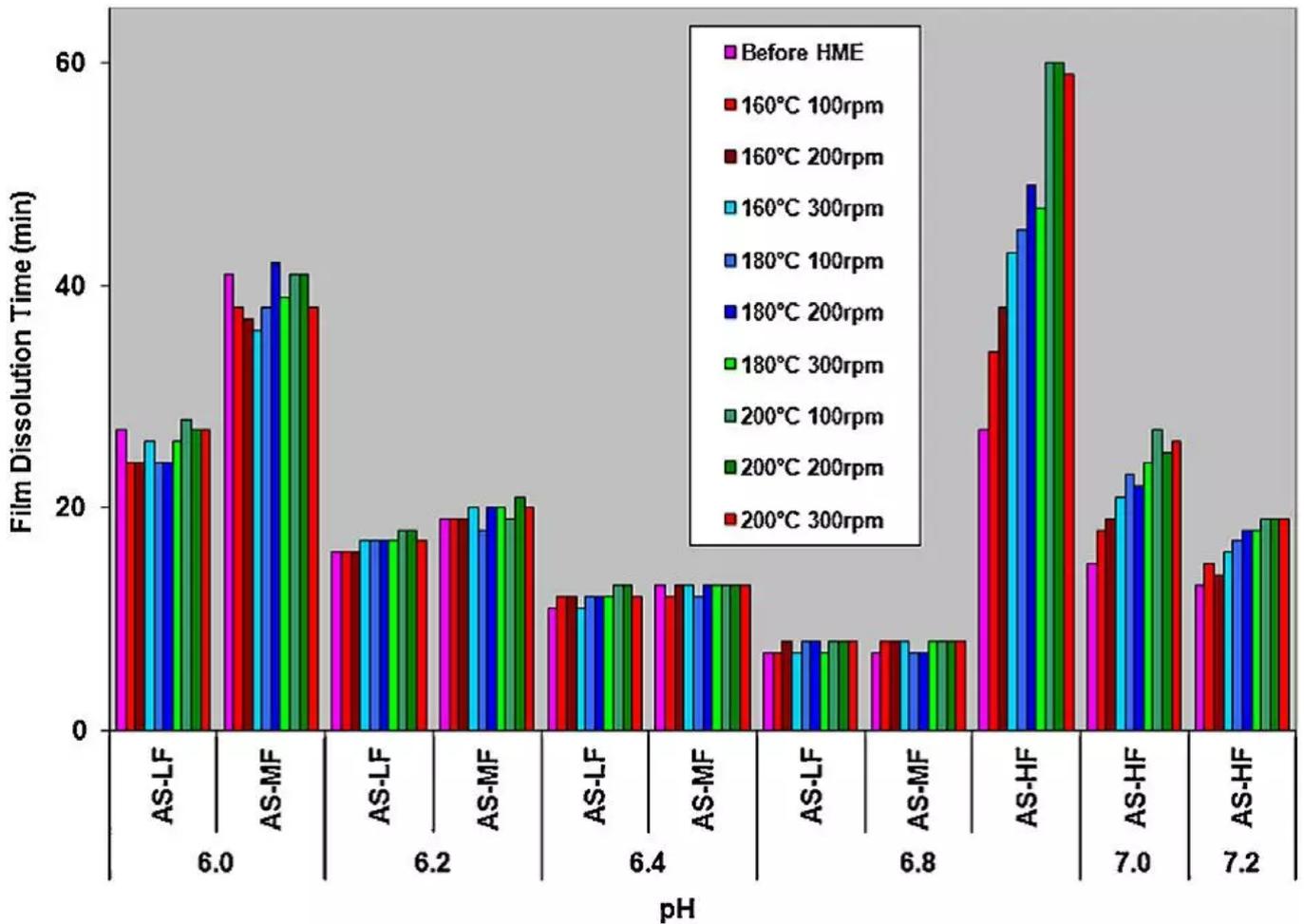


图1 HME工艺过程对HPMCAS膜溶解时间的影响

### 3 HPMCAS制备SD的研究案例

在SD中，药物多以无定形态存在，属高能态不稳定体系，在贮存过程中有重结晶的倾向，并且其溶于溶出介质或胃肠道消化液后，能量释放，迅速释放药物，达到过饱和状态，随后迅速重结晶，恢复到晶型药物的浓度水平，形成下图中曲线2的药物释放过程（弹簧效应）。这就需要一种手段或成分来阻碍过饱和药物的重结晶或抑制晶体的成长，形成理想的具有降落伞效应的曲线3[5]，用于制备SD的聚合物载体都具有不同程度的结晶抑制作用。SD制备方法对载体的结晶抑制作用，SD的增溶效果和稳定性等都具有重要影响。

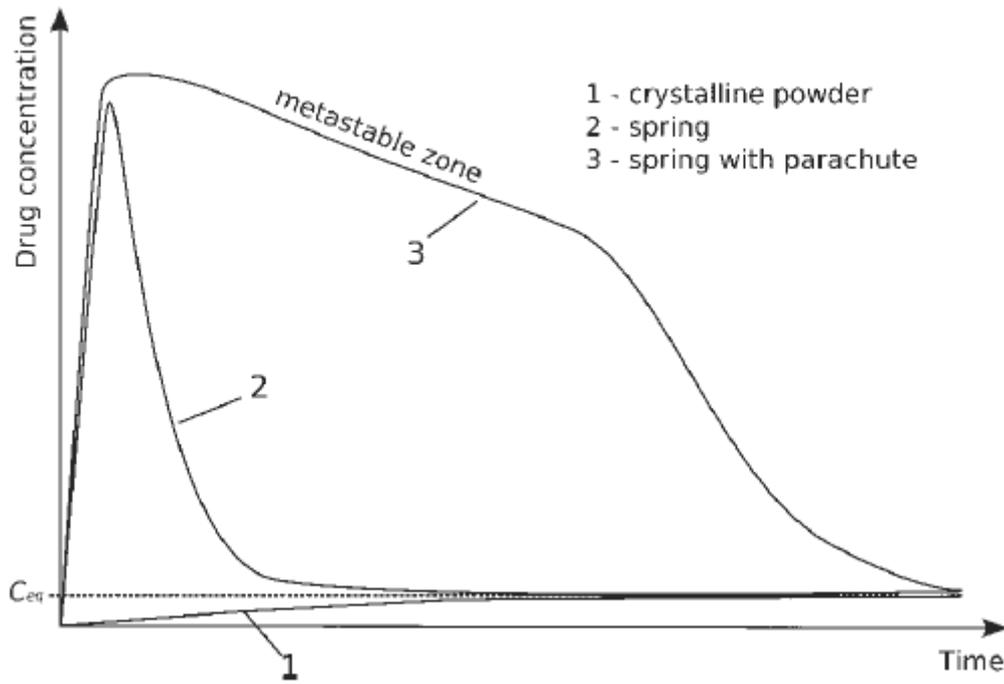


图2 过饱和释药体系的弹簧效应和降落伞效应

曲线1:晶型药物粉末的溶出曲线；曲线2：高能“弹簧态”药物在没有结晶抑制剂时的溶出曲线；曲线3：高能“弹簧态”药物在结晶抑制剂存在时的溶出曲线，显示降落伞效应。 $C_{eq}$ 为平衡溶解度。

### 3.1 溶剂法制备SD

Hajime等以HPMCAS/HPMC或聚维酮（PVP）为载体，以溶剂蒸发法制备硝苯地平固体分散体并测定溶出度，结果观察到聚合物含量10%时，其对溶出度的影响很小；当用量达到75%时，HPMCAS，HPMC和聚乙烯基吡咯烷酮（PVP）载体能达到的硝苯地平的浓度分别为 $14.1\mu\text{g/mL}$ ， $4.9\mu\text{g/mL}$ 和 $2.3\mu\text{g/mL}$ [6]。而在相同浓度的硝苯平过饱和溶液中，聚合物抑制药物结晶的能力强弱为HPMCAS略好于HPMC，大大优于PVP（见图3）

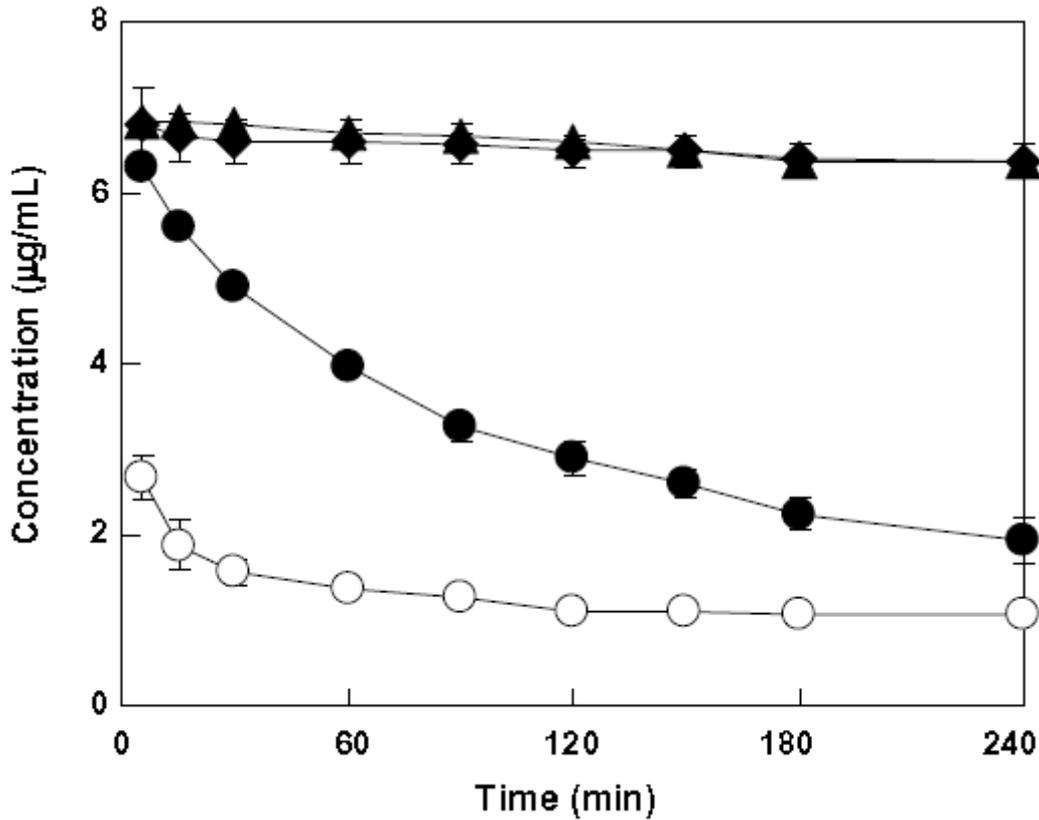


图3 聚合物对pH6.8非洛地平过饱和溶液(50 µg/mL)的结晶抑制作用，聚合物用量为150 µg/mL，相当于固体分散体中含聚合物75%。各曲线分别表示样品含PVP (●)，HPMCAS (▲)，HPMC (◆)和无聚合物 (○)

Tajarobi等比较了HPMC和HPMCAS为载体，以溶剂蒸发法制备的尼泊金丁酯 (BP) 固体分散体的结晶抑制作用[7]。以pH 6.5磷酸盐缓冲液为溶剂制备浓度0.6mg/ml的BP溶液，在72小时内，10mg/ml的HPMCAS可以维持BP过饱和浓度在0.6mg/ml，而同浓度的HPMC只能维持其过饱和浓度在0.31mg/ml。随着聚合物用量的增加，HPMC和HPMCAS对BP的结晶抑制作用也随之增加。采用偏振光显微镜观察上述溶液，结果表明，含HPMCAS时未出现BP的晶体，含HPMC样品，出现了2-60µm的晶体，而不含结晶抑制剂时，溶液中出现了最大为3mm的BP晶体。可见HPMCAS不仅可以抑制晶核形成还能降低晶体成长速度。

环境湿度对SD稳定性具有较大影响，水分对于SD来说具有增塑剂的作用，水分含量增加会降低体系T<sub>g</sub>值，从而使得药物分子运动加剧，重结晶速度加快。以PVP，共聚维酮 (PVPVA)和HPMCAS为载体，硝苯地平，匹莫齐特，吲哚美辛和奎尼丁为模型药，溶剂法制备SD，考察环境湿度对聚合物-药物SD的影响[8]。结果表明，药物与聚合物之间的氢键作用对维持SD稳定性有着重要作用；此外，聚合物本身的疏水性也对体系稳定性有重要影响。在相对湿度94%条件下放置7天，只有HPMCAS-硝苯地平、HPMCAS-吲哚美辛和

HPMCAS-奎尼丁分散体及PVPVA-吲哚美辛分散体未出现相分离。HPMCAS与硝苯地平分子间的相互作用比PVP-硝苯地平及PVPVA-硝苯地平弱，但是湿度诱发的相分离却没有出现，主要是因为HPMCAS本身的吸湿性更小，使得体系分子运动减慢，从而更有利于维持体系无定形态。Hajime等以硝苯地平为模型药，以PVP，PVPVA和HPMCAS为载体，溶剂法制备固体分散体，考察湿度对稳定性的影响[9]。结果表明，由于聚合物具有不同程度的吸湿性，所以聚合物含量越高，体系吸湿越强，但是晶体的成核速率却降低，主要是因为纯无定形态药物对湿度变化很敏感，加了聚合物后敏感性降低，而HPMCAS较小的引湿性更利于SD的稳定性。

### 3.2 ▶HME制备SD

热分解是HME面临的巨大风险，合适的载体和载药量可以降低这一风险。化合物NVS981为难溶性药物，且对热敏感，在其熔点165℃以上会降解。Ghosh等以HPMC E3，羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯（HPMCP）和HPMCAS为载体材料，采用HME制备NVS981的SD，比较工艺可操作性，物理稳定性和药物溶出度[10]。结果表明，由于药物自身的增塑作用，对于3种材料，操作性载药量50%时比20%好。以HPMCP和HPMCAS为载体的SD溶出度比HPMC E3量大，但是在加速稳定性条件(40℃/75%RH)下3个月，HPMCP样品出现了相分离，HPMC E3和HPMCAS均未出现。所以综合考虑，HPMCAS是NVS981化合物的最佳载体。

### 3.3 ▶喷雾（冷冻）干燥法制备SD

姜黄素（Cur）是疏水的多元酚类不稳定物质，因其抗氧化、抗癌和抗炎的作用备受关注，但是因其溶解度低、水溶液稳定性差，导致口服生物利用度低。Li等采用喷雾干燥法以醋酸纤维素乙二酸丙酸酯（CAADP），羧甲基纤维素醋酸丁酸酯（CMCAB），HPMCAS和PVP制备固体分散体[11]，结果姜黄素与所有聚合物在9:1的高载药量情况下，均能形成无定形态。在pH6.8缓冲溶液中，以HPMCAS或PVP为载体的SD，药物溶出度远较CMCAB和CAADP快（见图4）。而在保护姜黄素化学稳定性方面，在pH7.4缓冲溶液中放置24h，Cur与CAADP，CMCAB，HPMCAS和PVP(1/9)制成的SD及纯Cur的降解率分别约为4%，11%，14%，18%和33%。可见，HPMCAS同时兼顾了溶出度和稳定性，是姜黄素的较理想载体。仍以上述聚合物为载体，以鞣花酸（EA）为模型药，采用喷雾干燥法和共沉淀法制备SD[12]。结果表明，在pH6.8的缓冲液介质中，纯EA24小时会降解20%，而EA与

CMCAB, CAADP, PVP和HPMCAS (1/9)制成的SD中EA降解率分别为16%, 14%, 6%和5%。在pH6.8的缓冲液介质中, EA/PVP (1/9) SD的溶出度最快且完全, 1h达到92%; EA/HPMCAS (1/9) SD在0.5h溶出度约35%; EA/CMCAB (1/9) SD在1h溶出度18%, EA/CAADP (1/9) SD的溶出度与纯EA接近, 为15%-17%。与其他三种肠溶材料不同, 在pH1.2的模拟胃液条件下, PVP制备的SD会释放鞣花酸, 并在几秒内快速重结晶。这就提示我们, 虽然PVP制备的SD在pH6.8的缓冲液中释放最快最完全, 但是在人体中, 这一优势并不会出现, 因为EA会在胃液中就快速释放然后重结晶, 不利于药物吸收利用。

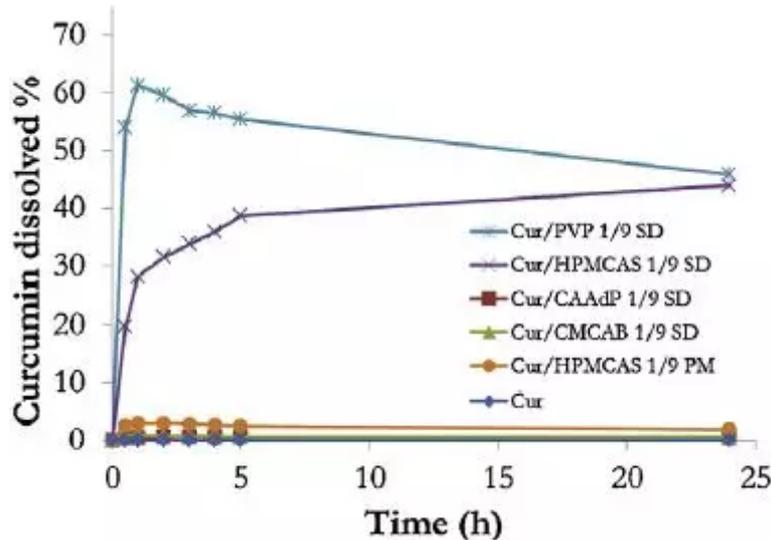


图4 姜黄素、姜黄素物理混合物和喷雾干燥粉末在pH6.8缓冲液中的溶出度

Curatolo等采用喷雾干燥法制备了多种聚合物, 包括HPMC, HPMCAS, 羟丁基甲基纤维素 (HBMC), 羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯 (HPMCP), PVP, 羧甲基纤维素钠 (CMC), PVPVA和羟乙基纤维素 (HEC) 等, 与8种结构各异的难溶性药物 (灰黄霉素 (GF)、硝苯地平、苯妥因及另外几种杂环芳香化合物) 的SD[13]。结果表明, 在所有这些制得的SD中, 以HPMCAS为载体制备的各载药SD在体外溶出度测定时能达到并维持最高的过饱和药物浓度, 并且这种作用与HPMCAS的用量呈正相关。HPMCAS有效维持药物过饱和浓度的机理可能有如下2点, ①在pH5以上HPMCAS会电离, 电荷有利于维持药物聚合物胶粒的稳定性, ②HPMCAS为两亲性聚合物, 疏水端可与难溶性药物产生疏水结合, 亲水端有助于在水性介质中形成稳定的胶体结构。稳定性试验表明, 环境相对湿度对HPMCAS的T<sub>g</sub>值影响较小, 有利于降低SD中的分子运动, 提高稳定性。

Zhang等以HPMCAS LF和HPMC E5、Soluplus®采用薄膜冷冻法制备非诺贝特 (FB) SD, 并以干法制粒将其制成胶囊, 结果表明在制剂加工过程中固体分散体无改变[14]。

HPMCAS LF和HPMC E5能有效的维持FB的过饱和度（化合物溶液浓度与平衡溶解度的比值），且3个月稳定性良好，而Soluplus®则不能有效的抑制药物结晶。雄性Wistar鼠的体内药理学试验表明，FB-HPMCE5固体分散体制备的胶囊的ACU是API混悬液的20倍，而FB-HPMCASLF是FB-HPMCE5的1.8倍，可见HPMCAS LF是最适合FB的载体。

Ueda等考察不同琥珀酰基和乙酰基含量的HPMCAS对卡马西平，硝苯地平，甲灭酸和地塞米松过饱和溶液的结晶抑制作用[15]，结果发现，分子中亲水基团琥珀酰基含量的增加降低了HPMCAS对药物的结晶抑制作用，但并未发现疏水基团乙酰基的比例与结晶抑制作用的明显相关性。用喷雾干燥法制备HPMCAS/硝苯地平的SD并测定溶出度，结果表明，较高的琥珀酰基增加了HPMCAS的亲水性，从而增加了SD中硝苯地平的溶出。Vivian等[16]以伊曲康唑（弱碱性）依折麦布（弱酸性）和非洛地平（中性）为模型药，采用喷雾干燥法制备固体分散体，也得到了类似结论。L规格由于含有较多的琥珀酰基，本身溶解速率较快，其制得的SD始终显示最快的溶出速度。而聚合物维持药物过饱和的能力与化合物和聚合物间的相互作用有关。L规格制得的依折麦布和非洛地平在快速溶出后迅速重结晶，显示了较小的溶出曲线下面积（AUC），而M和H规格的AUC较大，且接近，推测主要是因为M和H规格的疏水性更强，与疏水性依折麦布和非洛地平具有更强的疏水相互作用。而对于伊曲康唑，L规格显示了最大的AUC，不仅溶解速度快，维持过饱和的作用也很强。可能是因为除了分子间疏水相互作用，伊曲康唑还是一个弱碱，可能会与L规格中较多的琥珀酰基形成离子相互作用，抑制重结晶。

### 3.4 球磨法制备SD

Hisham等以HPMCAS和PVP为载体，采用球磨法制备非离子型药物灰黄霉素（GF）SD[17][18]。结果表明，在pH6.8的磷酸盐缓冲液中，以HPMCAS为载体得到的SD的药物饱和溶液浓度约是以PVP为载体时的10倍，如载药量50%时，GF/HPMCAS制得的SD的药物饱和溶液浓度是 $0.652 \pm 0.023 \text{ mg/mL}$ ，而GF/PVP的是 $0.055 \pm 0.006 \text{ mg/mL}$ ，在载药量10%—50%范围内，载药量对SD中药物饱和溶液浓度的影响较小。傅里叶红外光谱图显示HPMCAS与GF能形成氢键，这可能是HPMCAS能更长时间维持GF无定形态，从而获得更高饱和溶解度的原因。HPMCAS的含量会显著影响体系中药物的状态，当HPMCAS含量由50%升至60%时，药物晶体含量从50%锐减至30%。而喷雾干燥法制备的HPMCAS/GF固

体分散体的溶解度显著低于球磨法制得的，可能是因为喷雾干燥法得到的颗粒表面能更高而影响了溶解度。

#### 4 结语

制备无定形态SD是解决难溶性药物难题的有效技术手段，但是SD的高能态导致其在贮存过程中、体外溶出和体内溶解后都有重结晶的风险。HPMCAS是近年新兴的SD载体，合适的T<sub>g</sub>和熔融粘度（150℃以上低于70000Pa·s。温度越高，熔融粘度越低），较为广泛的有机溶剂溶解性和较低的溶液粘度，为HPMCAS提供了较好的工艺可操作性。众多研究文献都发现HPMCAS具有良好的抑制SD中药物重结晶的作用。琥珀酰基和醋酰基为HPMCAS提供两亲性，与疏水性药物产生疏水相互作用的同时与水性介质形成稳定胶体；琥珀酰基能与弱碱性药物产生离子相互作用；作为氢键供体可以与氢键受体药物产生氢键相互作用；这些可能都是HPMCAS能有效抑制SD中药物体内外重结晶的主要原因。另外，HPMCAS较低的引湿性，为SD的稳定性提供了更好的保障。但是，由于HPMCAS是pH依赖溶解型聚合物，在人体胃液环境下不溶解，不适用于吸收窗在胃部或肠道上端的药物。另外在笔者的工作中发现，可能是由于T<sub>g</sub>偏高，HPMCAS经热熔挤出操作后，设备的清洁较PVPVA困难。

随着对难溶性药物无定形态SD研究的渗入，相信HPMCAS会为研究者带来更多更好的解决方案。

#### 参考文献 ▶

- [1] Obara S, Maruyama N, Nishiyama Y, et al. Dry coating: an innovative enteric coating method using a cellulose derivative [J]. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 1999, 47(1):51-59.
- [2] 荀哲, 辛晓莉, 王绍宁等. 羟丙甲纤维素醋酸琥珀酸酯的研究和应用进展[C]//2006年第二届中药现代化新剂型新技术国际学术会议集. 天津:2006年.
- [3] 朱盛山. 药物新剂型[M]. 北京:化学工业出版社, 2003. 26-29.
- [4] Ashish L S, Sakae O, Fumie K T, et al. Stability assessment of hypromellose acetate succinate (HPMCAS) NF for application in hot melt extrusion (HME) [J]. *Carbohydr. Polym.*, 2014, 101(1):146-153.
- [5] Brouwers J, Brewster ME, Augustijns P. Supersaturating drug delivery systems: the answer to solubility-limited oral bioavailability? [J]. *Pharm. Sci.*, 2009, 98(8): 2550-2552.

- [6] Hajime K, Tetsurou H, David E A, et al. Effect of polymer type on the dissolution profile of amorphous solid dispersions containing felodipine[J]. *Eur. J. Pharm. biopharm.*, 2008, 70(2): 493-499.
- [7] Tajarobi F, Larsson A, Matic H, et al. The influence of crystallization inhibition of HPMC and HPMCAS on model substance dissolution and release in swellable matrix tablets [J]. *Eur. J. Pharm. biopharm.*, 2011, 78(1), 125-133.
- [8] Alfred CF, Rumondor, Lynne ST, Effect of Polymer Hygroscopicity on the Phase Behavior of amorphous Solid Dispersions in the Presence of Moisture [J]. *Mol. Pharm.*, 2013, 7(2): 477-490.
- [9] Hajime K, Lynne S, Taylor. Ability of Different Polymers to Inhibit the Crystallization of Amorphous Felodipine in the Presence of Moisture [J]. *Pharm. Res.*, 2008, 25(4): 968-977.
- [10] Ghosh I, Snyder J, Vippagunta, et al. Comparison of HPMC based polymers performance as carriers for manufacture of solid dispersions using the melt extruder [J]. *Int. J. Pharm.*, 2011, 419(1-2) : 12-19.
- [11] Li B, Konecke S, Wegiel LA, et al. Both solubility and chemical stability of curcumin are enhanced by solid dispersion in cellulose derivative matrices [J]. *Carbohydr. Polym.*, 2013, 98(1) : 1108-1116.
- [12] Li B, Kim H, Lindsay W, et al. Stability and solubility enhancement of ellagic acid in cellulose ester solid dispersions [J]. *Carbohydr. Polym.*, 2013, 98(2) : 1443-1450.
- [13] Curatolo W, Nightingale J, Herbig S, Utility of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate (HPMCAS) for initiation and maintenance of drug supersaturation in the GI milieu [J]. *Pharm. Res.*, 2009, 26(6): 1419-1431.
- [14] Zhang M, Li H, Lang B. Formulation and delivery of improved amorphous fenofibrate solid dispersions prepared by thin film freezing [J]. *Eur. J. Pharm. biopharm.*, 2012, 82(3): 534-544.
- [15] Ueda K, Higashi K, Yamamoto K, et al. The effect of HPMCAS functional groups on drug crystallization from the supersaturated state and dissolution improvement [J]. *Int. J. Pharm.*, 2014, 464(1-2): 205-213.
- [16] Bi V, Lester J, Tewari D, et al. A Rational Approach for Selection of HPMC-AS Grade in Solid Dispersion Formulations [DB/OL]. [2013]. <http://abstracts.aaps.org/Verify/aaps2013/postersubmissions/W5274.pdf>.
- [17] Hisham AO, M. Jayne L, Sonal S, et al. Effect of drug-polymer interactions on the aqueous solubility of milled solid dispersion [J]. *Int. J. Pharm.*, 2013, 446(1-2): 100-105.
- [18] Hisham AO, M. Jayne L, Noor AS, et al. Investigation of griseofulvin and hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate miscibility in ball milled solid dispersions [J]. *Int. J. Pharm.*, 2013, 443(1-2): 95-102.





点击阅读原文，申请样品。

阅读原文