

醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯

在固体分散体中的应用

王如意，刘怡（亚什兰（中国）投资有限公司，上海，200233）

摘要

醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (Hydroxypropylmethylcellulose Acetate Succinate, HPMCAS) 是 pH 依赖型的纤维素类衍生物，是常用的肠溶薄膜包衣材料，近年来，关于其在难溶性药物无定形态固体分散体 (SD) 中的应用研究日渐增多。HPMCAS 不仅对常用的 SD 制备工艺具有良好的适应性，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。

关键词

醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯；难溶性药物；固体分散体，重结晶

醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS) 是羟丙甲纤维素（HPMC）的醋酸酯和琥珀酸酯的混合物，为 pH 依赖型的纤维素类衍生物，是常用的肠溶包衣材料和 pH 依赖型制剂聚合物。特别是对于新兴的干法包衣技术，HPMCAS（玻璃转化温度 T_g 约 120°C ）比 HPMC（ T_g 约 170°C ）更容易受热软化，也更容易塑化成膜，因此具有更好的适应性和应用前景^[1]。关于包衣应用，苟哲等已经进行过较为详细的综述^[2]。近年来，HPMCAS 在难溶性药物无定形态固体分散体（SD）中的应用吸引了越来越多研究者的注意，而该应用在国内的研究报道尚少，本文主要针对这一应用进行综述报道，以期为难溶性药物的制剂研究者提供参考。

1 HPMCAS 的分类和基本性质

HPMCAS 是羟丙甲纤维素的醋酸酯和琥珀酸酯的混合酯，具有两亲性，其中醋酐基提供了疏水性，琥珀酐基提供了亲水性。随着醋酐基含量的增加，琥珀酐基含量的降低，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。

规格	甲氧基 /%	羟丙氧基 /%	乙酐基 /%	琥珀酐基 /%	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 $5\mu\text{m}$ ，G 规格约 1mm 。

表 1. HPMCAS 的基本性质

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°C , 浓度为 5%-10% 时在常用有机溶剂中的粘度大都低于 30Pa.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 MerckSharp&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°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)。

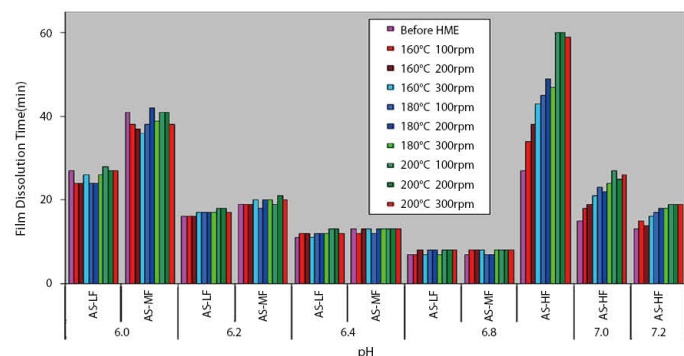


图 1. HME 工艺过程对 HPMCAS 膜溶解时间的影响

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。

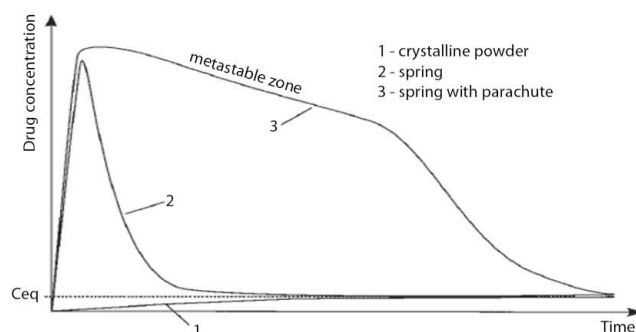


图 2. 过饱和释药体系的弹簧效应和降落伞效应

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。
Ceq 为平衡溶解度。

3.1 溶剂法制备 SD

Hajime 等以溶剂蒸发法制备硝苯地平固体分散体并测定溶出度，结果在聚合物含量 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地平过饱和溶液中，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）。

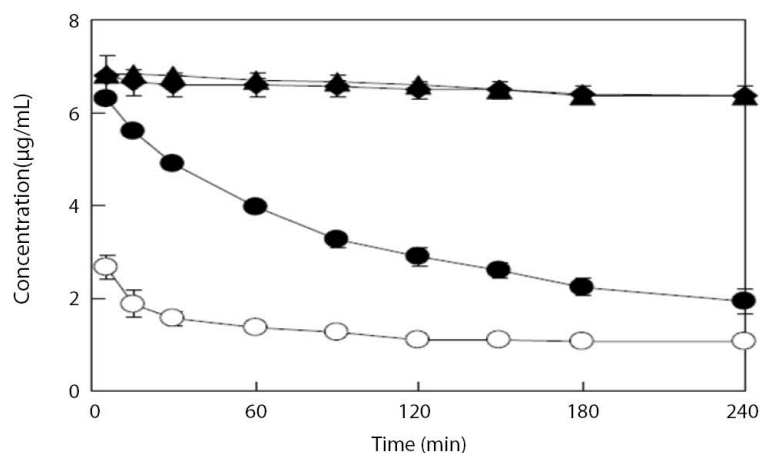


图 3. 聚合物对 pH6.8 非洛地平过饱和溶液 (50 $\mu\text{g/mL}$) 的结晶抑制作用，聚合物用量为 150 $\mu\text{g/mL}$ ，相当于固体分散体中含聚合物 75%。各曲线分别表示样品含 PVP (●)，HPMCAS (▲)，HPMC (◆) 和无聚合物 (○)。

Tajarobi 等比较了 HPMC 和 HPMCAS 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 时，出现了大小为 2-60 μm 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_g 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。在高达 94% 的相对湿度下放置 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，使得体系分子运动也小，体系越稳定，从而更能维持体系无定形态。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，由于聚合物相对化合物而言具有不同程度的吸湿性，所以聚合物含量越高，体系越吸湿，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。编号 NVS981 的化合物为难溶性药物，且对热敏感，在其熔点 165°C 以上会降解。Ghosh 等以 HPMC E3，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，载药量 50% 时可操作性均比 20% 好。HPMCP 和 HPMCAS 为载体的 SD 溶出度比 HPMC E3 样品大，但是在加速稳定性条件（40°C/75%RH）下 3 个月，HPMCP 样品出现了相分离，HPMCE3 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 EA 24 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 达到最大溶出度约 35%；EA/CMCAB (1/9) SD 在 1h 达到最大溶出度 18%，EA/CAADP (1/9) SD 的溶出度与纯 EA 接近，最大为 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。

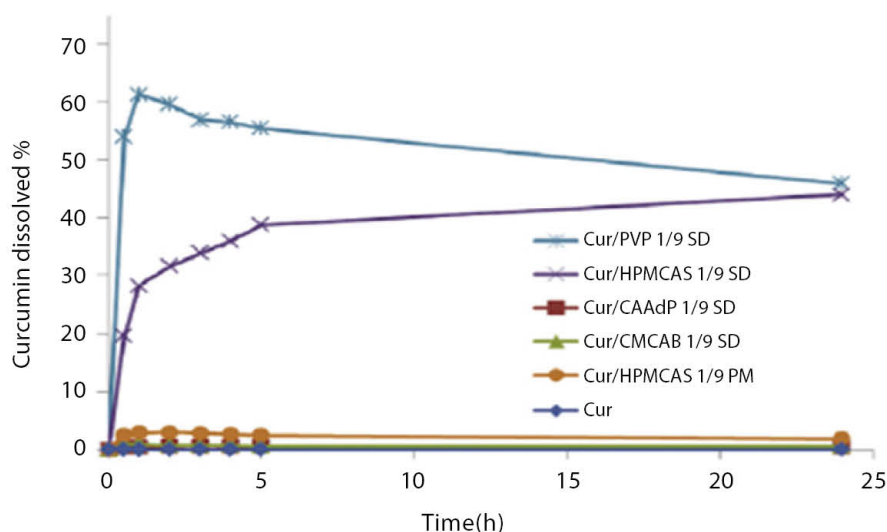


图 4. 姜黄素、姜黄素物理混合物和喷雾干燥粉末在 pH6.8 缓冲液中的溶出度

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（见表 2）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，② HPMCAS 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 Tg 值影响较小，有利于降低 SD 中的分子运动，提高稳定性。

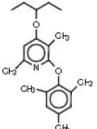
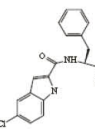
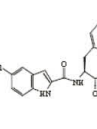
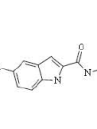
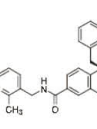
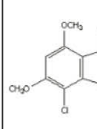
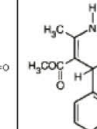
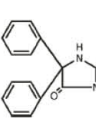
化合物	1	2	3	4	5	6 灰黄霉素	7 硝苯地平	8 苯妥英
结构式								
水溶性 / μg/mL	<0.2	1	80	14.6	0.0038	14.6	6	26
Tm/°C	76	192	238	175	255	220	173	295C
CLogP	6.76	3.68	3.10	4.06	6.24	2.2	3.12	2.47

表 2. 8 种化合物的结构式和性质

Zhang 等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 HPMCE5 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 鼠的体内药动力学试验表明，FB-HPMCE5 固体分散体制备的胶囊的血药浓度 - 时间曲线下面积是 API 混悬液的 20 倍，而 FB-HPMCAS LF 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醋酰基含量的 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 结论

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、在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_g 和熔融粘度 (150°C 以上低于 $70000 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ 。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, 对于吸收窗口在胃部或肠道上端的药物不是太适合。另外在笔者的工作中发现, 可能是由于 T_g 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. 苟哲, 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 年第二届中国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, Tetsuro 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, Konecne 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.

作者简介：王如意（1979-），女（汉族），工程师，理学硕士，现为亚什兰特种添加剂医药技术服务中心高级技术员，主要从事医药制剂技术服务及应用研究工作，Tel: 021-60906656, E-mail: rwang@ashland.com

ASHLAND®