

HPMC分子量和取代度对非洛地平在水性介质中结晶抑制作用的影响

Yonglai Yang; Vivian Bi; Thomas Dürig

Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19808 USA

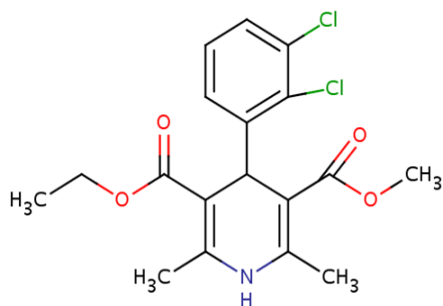
前言

羟丙甲纤维素（HPMC）是一种优秀的结晶抑制剂，广泛用于药物增溶。HPMC有不同规格，具有不同的取代度和分子量（MW）。本研究采用非洛地平（FEL）做为模型药，考察了HPMC分子量和取代度对结晶抑制作用的影响。

方法

材料

非洛地平购自RIA国际公司（East Hanover, NJ），其结构和物理化学性质见图1。



化学式: $C_{18}H_{19}Cl_2NO_4$; MW: 384.3; T_m : 142°C; T_g : 43°C;
Log P: 3.86; pKa: 5.39; 水溶性: 19.7mg/L

图1: 非洛地平的结构式和理化性质

Bencel™ HPMC E3, E15, E50, E4M, F50和K4M, 以及甲基纤维素（MC）A15和A4M 由亚什兰特特种添加剂（Wilmington, DE）生产。各规格HPMC的分子量和甲氧基及羟丙氧基取代度见表1。

规格	分子量	% OCH3	% POOH
E3	20,000	28-30	7-12
E15	50,000	28-30	7-12
E50	90,000	28-30	7-12
E4M	400,000	28-30	7-12
F50	90,000	19-30	3-12
A15	50,000	27.5-31.5	-
A4M	400,000	27.5-31.5	-
K4M	400,000	20-24	7-12

表1: 不同规格HPMC的分子量和取代基含量

试验过程

- 1) 制备浓度为10mg/ml的非洛地平甲醇溶液作为储备液。
- 2) 加250μL储备液至10 mL含0.075wt%的HPMC或MC的，pH6.5空腹模拟肠液（FaSSIF）中，样品溶液保持在37°C并维持200rpm的搅拌
- 3) 采用Pion μDISS profiler，以在线紫外-可见光探头监测90min内溶液中非洛地平的浓度。每个样品进行三次试验，制备每个时间点的平均浓度及标准偏差曲线图。

HPMC分子量和取代度对非洛地平在水性介质中结晶抑制作用的影响

Yonglai Yang; Vivian Bi; Thomas Dürig

Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19808 USA

结果与讨论

分子量的影响

以Benecel HPMC E3, E15, E50和K4M来研究分子量的影响。非洛地平在这些不同HPMC溶液中的浓度曲线见图2。由图可知，结晶抑制作用在HPMC E50之前是随着分子量的增加而增强，再增加分子量至E4M，结晶抑制作用并无进一步的增强。分子量与结晶抑制作用的关系制成相对 $C_{plateau}$ （HPMC溶液中非洛地平的稳态浓度相对不含HPMC的溶液中的药物浓度）-MW曲线，如图3示。相对 $C_{plateau}$ 反映非洛地平达到稳态浓度后结晶抑制作用的程度。数据表明，在MW处于中低范围时，MW的改变会对相对 $C_{plateau}$ 造成较大的影响。而当MW达到一个临界水平后，再增加MW几乎不会对 $C_{plateau}$ 造成影响。

取代度的影响

分别以Benecel HPMC E50和F50, HPMC E15和MC A15, HPMC E4M, K4M和MC A4M来研究取代度对沉淀抑制作用的影响。

非洛地平在不同取代度HPMC或MC溶液中的浓度曲线见图4-6，结果表明HPMC或MC取代度对结晶抑制作用的影响如下：

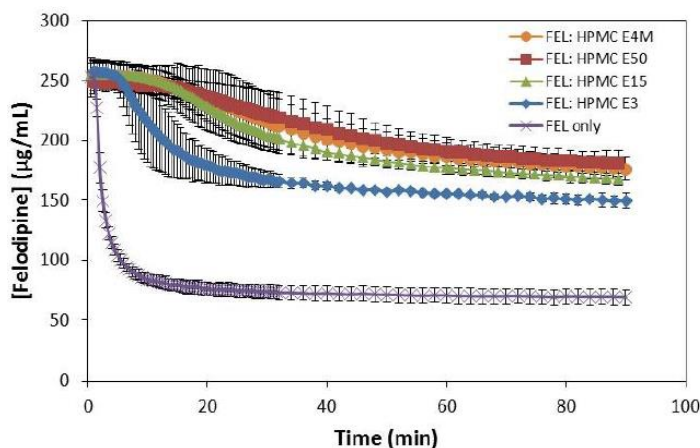


图2: 非洛地平在含不同MW的HPMC溶液中的沉淀曲线

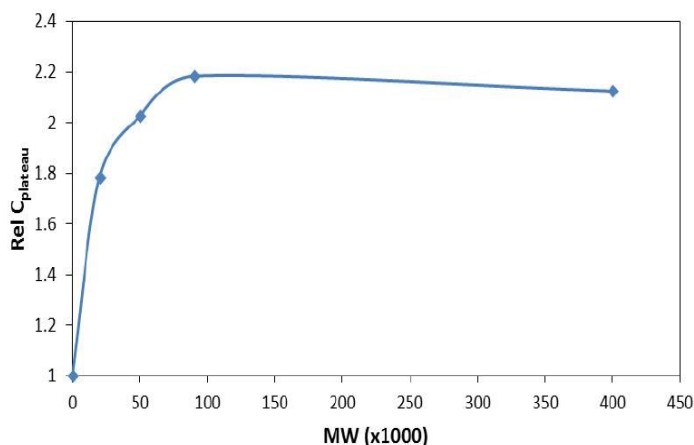


图3: 采用相对 $C_{plateau}$ （与仅含药物的溶液相比）-MW曲线表示MW的影响

结晶抑制作用为E50>F50。HPMC E型和F型具有相似的甲氧基（疏水基团）取代度，因此与水难溶性药物具有相似的相互作用。E型具有更高的亲水基团，因此与水性介质具有更好的亲和性，联合其疏水基团，E50比F50显示出更强的结晶抑制作用。

HPMC分子量和取代度对非洛地平在水性介质中结晶抑制作用的影响

Yonglai Yang; Vivian Bi; Thomas Dürig

Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19808 USA

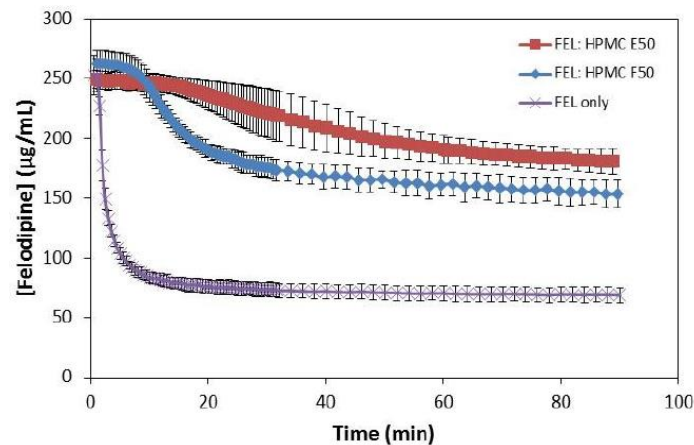


图4: 非洛地平在不同HPMC (E50和F50) 溶液中的沉淀曲线

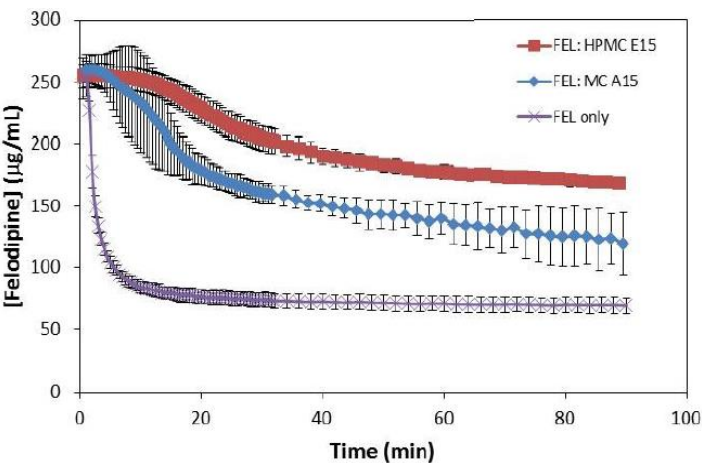


图5: 非洛地平在不同HPMC或MC (HPMC E15和MC A15) 溶液中的沉淀曲线

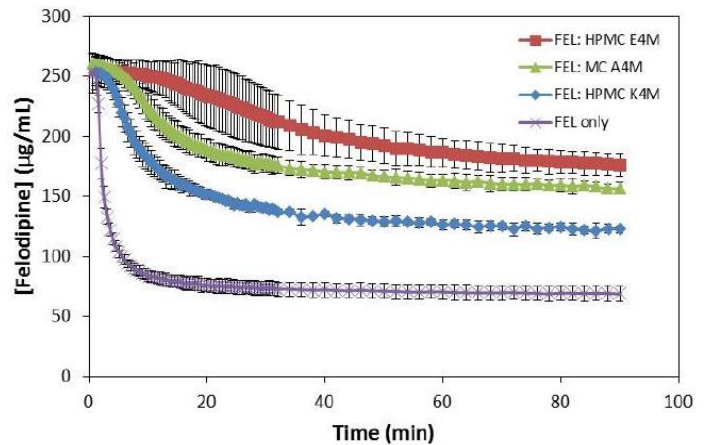


图6: 非洛地平在不同HPMC或MC (HPMC E4M, K4M和MC A4M) 溶液中的沉淀曲线

结晶抑制作用为E4M>A4M>K4M。E型和K型具有相似的亲水基团，但E型的疏水基团更多，因此具有更好的结晶抑制作用。与K型相比，A型的疏水基团高得多，同时没有亲水基团。结果显示A4M比K4M对非洛地平的结晶抑制作用更强，可见HPMC中疏水基团的取代度在抑制非洛地平等具有较高LogP（药物疏水性的表征）的药物结晶中发挥着主导作用。

结晶抑制作用为E15>A15。与E型同时具有亲水基团和疏水基团相比，A型只有较高的疏水基团甲氧基。结果显示，在测试条件下E15对非洛地平具有较好的结晶抑制作用，表明聚合物同时具有亲水性和疏水性对维持药物稳定性具有重要意义。

HPMC分子量和取代度对非洛地平在水性介质中结晶抑制作用的影响

Yonglai Yang; Vivian Bi; Thomas Dürig

Ashland Specialty Ingredients, Wilmington, DE 19808 USA

结论

在小于临界MW时，增加HPMC的MW能增强其对非洛地平的结晶抑制作用，而后再增加MW无明显改善。由于取代度导致的HPMC的亲水性和疏水性的差异是影响聚合物结晶抑制作用的一个主要因素。结果表明，疏水基团的取代程度对稳定较高logP的药物具有主导作用。联合疏水基团和亲水基团，E型HPMC是非洛地平最有效的结晶抑制剂。