

# 尼莫地平固体分散体的制备及其理化性质表征

陆振举, 刘怡(亚什兰中国投资有限公司, 上海 200030)

**摘要:** 目的 考察不同载体材料经双螺杆热熔挤出技术制备尼莫地平固体分散体的工艺参数、理化性质、增溶效果以及物理稳定性。方法 以共聚维酮和 3 个规格(L、M 和 H)的醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯作为载体材料, 使用双螺杆热熔挤出机制备尼莫地平固体分散体。使用偏光显微镜、差示扫描量热分析和粉末衍射考察制得固体分散体的理化性质, 使用原位光纤技术测定固体分散体的动力溶解度, 并考察固体分散体的物理稳定性。结果 以共聚维酮为载体材料更容易进行热熔挤出操作, 挤出过程螺杆扭矩值<30%, 口模内熔体压力<15 bar; 制得的固体分散体易于粉碎; 过饱和度达到  $6\,000\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 且溶解迅速; 同时在 2 个月加速条件下保持稳定。结论 共聚维酮更适合用做热熔挤出制备尼莫地平固体分散体的载体材料。

**关键词:** 尼莫地平; 固体分散体; 共聚维酮; 醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯; 双螺杆热熔挤出; 原位光纤; 动力溶解度

中图分类号: R944.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2018)12-1786-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.12.007

引用本文: 陆振举, 刘怡. 尼莫地平固体分散体的制备及其理化性质表征[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(12): 1786-1791.

## Preparation and Characterization of Nimodipine Solid Dispersion

LU Zhenju, LIU Yi(Ashland China Holding Co., Ltd., Shanghai 200030, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To investigate the performance of different polymers in the preparation of Nimodipine amorphous solid dispersion prepared by hot melt extrusion. **METHODS** Copovidone and hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate (L, M and H grade) were selected as the carrier polymers to prepare nimodipine solid dispersions by hot melt extrusion. Polarized light microscopy, differential scanning calorimetry and powder diffraction were used to test the physiochemical properties, in-situ optical fiber was used to test the dynamics solubility of prepared solid dispersions, the stability test was also studied. **RESULTS** Copovidone was easier to extruded, the torque value of screw was <30% and the die pressure was <15 bar; the prepared solid dispersion was easier to be crushed, supersaturation reached  $6\,000\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  and dissolved quickly, and had good stability in 2 months stress test. **CONCLUSION** Copovidone is more appropriate for the preparation of nimodipine solid dispersion by hot melt extrusion.

**KEYWORDS:** Nimodipine; solid dispersion; copovidone; hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate; hot melt extrusion; in-situ optical fiber; dynamics solubility

尼莫地平是第二代二氢吡啶类钙拮抗剂, 具有弱碱性, 它的固有溶解度为  $0.012\ \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ , logP 值为 3.05, 其水溶性差, 疏水性强, 因此该药物的生物利用度较低。

固体分散技术(Solid dispersion, SD)是提高难溶性药物体外溶出度的有效方法之一, 有报道将尼莫地平制成固体分散体能提高生物利用度<sup>[1-3]</sup>。报道中使用的载体材料包括 PEG 系列, Poloxamer 188 以及聚维酮系列产品。对于固体分散体的载体材料而言, 除了考虑其安全性, 还需具备一定的理化性质才适于固体分散体的制备, 并保持其稳定性。这些理化性质包括玻璃化转化温度(T<sub>g</sub>)、溶解性、熔融粘度以及载体材料与药物之间的相互作用等。以上述研究中提到的 PEG 6 000 为例, PEG 6 000 的熔点在 55~63 °C,

使用熔融法制备固体分散体非常方便, 只需加热到>60 °C, 搅拌使药物分散, 迅速冷却后即可制备固体分散体, 但由于 PEG 的 T<sub>g</sub> 值较低, 约为 -22 °C, 导致制得的固体分散体在存储过程中容易出现重结晶, 发生“老化”现象, 以至在市售产品中存在因其不稳定而退市的案例。一般认为, 一个合适的载体材料 T<sub>g</sub> 值应高于该产品的储存温度(50 °C)<sup>[4]</sup>。因此, 目前在工业界已经不推荐单独使用 PEG 作为固体分散体的载体材料。

近年来随着材料科学的发展, 越来越多的新型辅料被开发用作固体分散体的载体, 这些材料具有更合适的 T<sub>g</sub> 值, 熔融粘度及良好的溶解性能, 典型的材料有共聚维酮(T<sub>g</sub> 为 106 °C)<sup>[5-6]</sup>及醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯(hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, HPMCAS, T<sub>g</sub>

作者简介: 陆振举, 男, 硕士, 工程师 Tel: (021)60906632

E-mail: zhenju\_lu@ashland.com

为 120 ℃)等。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。随着醋酐基含量的增加,以及琥珀酰基含量的降低,HPMCAS 分为 L、M 和 H 3 个规格,每个规格又包括粗粒径 G 和细粒径 F 2 种类型,粗粒径流动性更好,细粒径均匀性更好<sup>[7]</sup>。

固体分散体的制备工艺包括溶剂法、熔融法和溶剂-熔融法等,每种制备方法各有多种实现形式,但目前能实现工业化生产的主要是热熔挤出技术和喷雾干燥技术。与喷雾干燥技术相比,热熔挤出工艺不使用有机溶剂,操作过程相对简单,更适合连续化生产,同时设备成本相对低廉。而且随着热熔挤出设备厂商的大力推广以及新型载体材料的出现,近年来热熔挤出技术得到了较快发展,相关研究也层出不穷。

本研究以尼莫地平为模型药物,以共聚维酮以及 HPMCAS(LG、MG 和 HG)为载体材料,使用热熔挤出技术制备固体分散体。通过对比热熔挤出过程的工艺参数,并研究挤出物的理化特征、动力溶解度以及固体分散体的稳定性,筛选出最佳的尼莫地平固体分散体的载体材料,为固体分散体载体材料的选择提供参考。

## 1 仪器与试剂

Process 11 型双螺杆热熔挤出机(德国赛默飞世尔); DM 2500 型偏光显微镜(德国莱卡); Q2000 型差示热扫描仪(美国 TA 公司);  $\mu$ DISS Profiler™ 型原位光纤溶出仪(美国 pION 公司); Bruker D8 Advance X-Ray 粉末衍射(德国 Bruker); HR 2874 型粉碎机(荷兰飞利浦)。

尼莫地平原料药(北京亚宝制药有限公司,含量>95%,批号:150901); 共聚维酮 Plasdone™ S-630(美国亚什兰公司,批号:0001956927); 醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯 AquaSolve™(美国亚什兰公司,HPMCAS-LG,批号:55G-510006; HPMCAS-MG,批号:60G-610002; HPMCAS-HG,批号:65G-510006); 磷酸氢二钾、氢氧化钠、十二烷基硫酸钠、无水醋酸钠、冰醋酸均为分析纯。

## 2 方法

### 2.1 热熔挤出试验

将尼莫地平与载体材料按 1:4 的比例称量,每批重量为 100 g。载体材料包括共聚维酮,HPMCAS-LG, MG 和 HG。称量后,分别将不同处方的物料混合 10 min。热熔挤出操作参数如下:挤出温度为 150 ℃,加料速度为 10 g·min<sup>-1</sup>,螺杆

转速为 100 g·min<sup>-1</sup>,挤出口模孔径为 2 mm,参考设备厂商提供的标准螺杆配置图组装螺杆。观察挤出物的物理性状,记录挤出机螺杆电机扭矩值,口模内熔体压力以及挤出物外观。

### 2.2 挤出物的粉碎试验

将上述制备的热熔挤出物使用粉碎机粉碎,粉碎物料分别过 60 目和 100 目筛,过筛后的挤出物粉末用于后续理化性质以及溶出行为的研究。在粉碎过程中控制环境的温度与湿度。

### 2.3 偏光显微镜观察

将尼莫地平原料药与聚合物按处方比例制成物理混合物,然后与热熔挤出物一起用偏光显微镜观察,并与尼莫地平原料药、空白载体材料共聚维酮及 HPMCAS 的偏光显微镜图谱进行比较。

### 2.4 差示热扫描量热分析(Differential Scanning Calorimeter, DSC)

将尼莫地平原料药与聚合物按处方比例制成物理混合物,然后与热熔挤出物一起进行 DSC,并与尼莫地平原料药、空白载体材料共聚维酮以及 HPMCAS 的 DSC 图谱作比较。

DSC 测试条件:以空铝盘为参考池,另一铝盘为样品池,分别加入尼莫地平原料药、共聚维酮、HPMCAS、物理混合物、尼莫地平固体分散体各约 5 mg。程序升温是以 10 ℃·min<sup>-1</sup>的速度从 25 ℃升温至 110 ℃,然后再冷却至 25 ℃,再以 10 ℃·min<sup>-1</sup>的速度从 25 ℃升温至 230 ℃;氮气流量 50 mL·min<sup>-1</sup>。

### 2.5 粉末衍射分析(X-ray diffraction, XRD)

将尼莫地平原料药与聚合物按照处方比例混合,制成物理混合物,然后与热熔挤出物一起进行 XRD,并与尼莫地平原料药、空白载体材料共聚维酮以及 HPMCAS 的 XRD 图谱作比较。

XRD 的试验条件:Cu 靶;K $\alpha$  辐射;电压 40 kV;电流 40 mA;扫描方式,步进式扫描;扫描速度 0.2 S;扫描范围 5~60°;探测器 LynxEye。

### 2.6 动力溶解度试验

本研究使用原位光纤技术测定固体分散体的动力溶解度,该设备是一种可以在位实时自动检测药物浓度的设备。使用该设备可以不用取样,实现实时全光谱检测,同时其最低检测时间仅为 1 s。因此,使用该设备测定固体分散体的溶解度不仅更加准确,还能检测到更多的数据<sup>[8-9]</sup>。

检测条件:使用 pION  $\mu$ DISS Profiler™在非漏漕条件下测定,尼莫地平原料药加入量为 5 mg,

固体分散体按照含药物 5 mg 加入；溶出介质 15 mL，磁力搅拌速度 200 r·min<sup>-1</sup>，测定温度 37 ℃，光纤探头 2 mm，全波长检测，分析波长范围 300~310 nm。为了更好地观测释放初期药物的溶解度，取样时间设置为 0~2 min 间隔 5 s 取样，共 24 个；2~10 min 间隔 30 s 取样，共 16 个；10~30 min 间隔 1 min 取样，共 20 个；30~80 min 间隔 2 min 取样，共 25 个；80~120 min 间隔 5 min 取样，共 8 个；检测总时间为 120 min。溶出介质为去离子水，pH 6.8 的磷酸盐缓冲溶液(PBS)，以及含 0.3% SLS 的 pH 4.5 醋酸盐缓冲溶液(ABS)。

### 2.7 稳定性试验

选择共聚维酮和 HPMCAS MG 固体分散体进行稳定性试验。取适量固体分散体装入离心管中，然后置于 40 ℃，75% RH 的恒温恒湿箱中，放置 2 个月后测试固体分散体的 DSC 以及动力溶解度。测试方法与上述测试方法相同。

## 3 结果

### 3.1 热熔挤出以及挤出物的粉碎试验

4 个处方使用 2 种载体材料，4 种不同规格。由表 1 可知，4 个处方均可在设定的条件下制备得到透明的挤出物，挤出物中没有未熔融的成分。使用共聚维酮时电机扭矩值较小，且挤出操作相对顺畅，物料出口处，即口模内熔体压力较小，挤出物相对较细；而使用 HPMCAS 作为载体材料时，挤出时的扭矩值均比使用共聚维酮时更大，口模内熔体压力也更大。使用 L 和 M 规格时，压力值最大，且加料过程相对较慢，挤出物相对较粗。

表 1 不同载体材料制得挤出物的表现

Tab. 1 Extrudate properties made by different carrier polymer

| 载体材料      | 外观   | 扭矩 <sup>1)</sup> /% | 压力 <sup>2)</sup> /bar | 粉碎难易程度 | 晶型  | 溶解度/μg·mL <sup>-1</sup> | 稳定性    |
|-----------|------|---------------------|-----------------------|--------|-----|-------------------------|--------|
| 共聚维酮      | 透明黄色 | <30                 | <15                   | 容易     | 无定型 | >6 000                  | 2 个月稳定 |
| HPMCAS LG | 透明黄色 | ~43                 | 30~35                 | 非常困难   | 无定型 | 180                     | 未做     |
| HPMCAS MG | 透明黄色 | ~45                 | 25~35                 | 非常困难   | 无定型 | 190                     | 2 个月稳定 |
| HPMCAS HG | 透明黄色 | ~40                 | ~20                   | 困难     | 无定型 | 177                     | 未做     |

注：<sup>1)</sup>螺杆的扭矩值代表了螺杆电机的转动功率，扭矩越大，电机功率越高；双螺杆扭矩值的操作区间在最大扭矩值的 60%以下，最大扭矩(即扭矩值为 100%)所代表的力是 10 Nm；<sup>2)</sup>该压力为口模内部的熔体压力。

Note: <sup>1)</sup>The extruder torque is shown as a percentage value of the maximum power(10 Nm) supplied by the frequency converter of the motor drive. Proper operation range of torque value should be less than 60%; <sup>2)</sup>The pressure is the melt pressure inside the die.

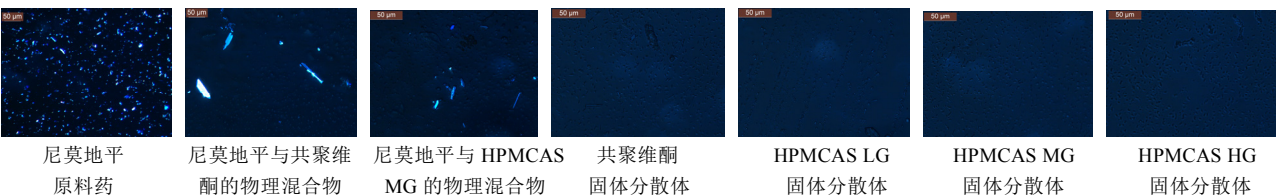


图 1 不同样品的偏振光图谱(400×)

Fig. 1 Polarized light microscopy of different samples(400×)

使用共聚维酮制备的挤出物更细，相对更脆，更容易粉碎；而使用 HPMCAS 作为载体材料时，3 种规格均很难粉碎，其中以 HG 规格制得的挤出物比 LG 和 MG 规格制得的挤出物更容易粉碎，以 LG 和 MG 规格制得的挤出物韧性更强。

### 3.2 偏光显微镜观察

偏光显微镜观察结果见图 1。结果显示，尼莫地平原料药和 2 种物理混合物中有明显的晶体存在，而在 4 种热熔挤出物中没有发现晶体物质。

### 3.3 差示扫描量热分析 DSC

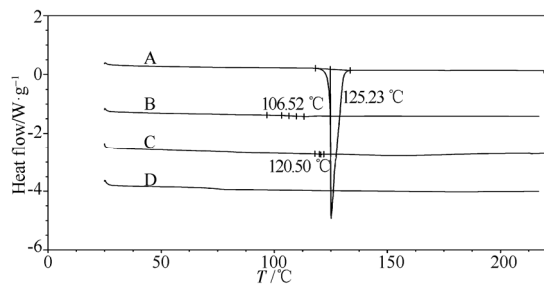
DSC 测试结果见图 2~4。由结果可知，尼莫地平在 125 ℃附近存在吸热峰，共聚维酮与尼莫地平的物理混合物在该位置附近有一个较小的吸热峰(图 2)，HPMCAS MG 与尼莫地平的物理混合物在该位置有一个较大的吸热峰(图 3)。而固体分散体的 DSC 曲线中，该吸热峰完全消失(图 4)。

### 3.4 粉末衍射分析 XRD

XRD 分析结果见图 5~6。结果可知，尼莫地平在 2θ 为 6.48°，12.86°以及 20.15°附近有较强的特征吸收峰，物理混合物中特征吸收峰依然存在，而在固体分散体中，不论是以共聚维酮还是以 HPMCAS MG 制备的固体分散体，尼莫地平的特征吸收峰完全消失，表明尼莫地平失去了原有的晶型，以无定型或者分子形式分散在载体材料中。

### 3.5 动力溶解度试验

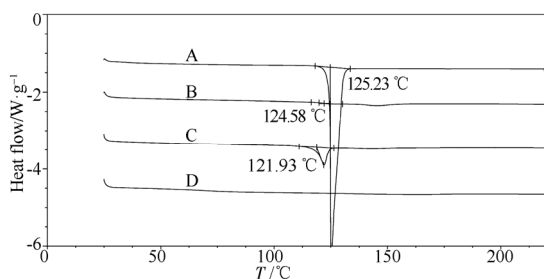
溶解度测定结果见图 7~9。由结果可知，尼莫地平原料药在去离子水以及 pH 6.8 的 PBS 溶液中溶解度非常低，只有约 3 μg·mL<sup>-1</sup>。



**图 2** 使用共聚维酮制备的固体分散体及混合物的 DSC 图谱  
A-尼莫地平原料药; B-共聚维酮; C-物理混合物; D-尼莫地平固体分散体。

**Fig. 2** DSC test results of nimodipine extrusion and its mixture using copovidone as carrier polymer

A-nimodipine; B-copovidone; C-physical mixture; D-nimodipine SD.

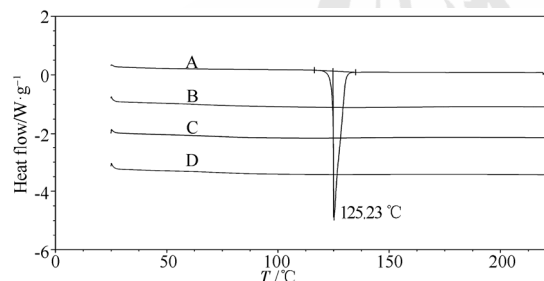


**图 3** 使用 HPMCAS MG 制备的固体分散体及混合物的 DSC 图谱

A-尼莫地平原料药; B-HPMCAS MG; C-物理混合物; D-尼莫地平固体分散体。

**Fig. 3** DSC test results of nimodipine extrusion and its mixture using HPMCAS MG as carrier polymer.

A-nimodipine; B-HPMCAS MG; C-physical mixture; D-nimodipine SD.



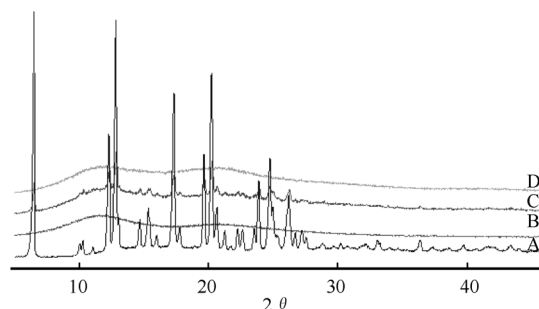
**图 4** 3 种规格 HPMCAS 制备的固体分散体的 DSC 图谱  
A-尼莫地平原料药; B-HPMCAS LG 固体分散体; C-HPMCAS MG 固体分散体; D-HPMCAS HG 固体分散体。

**Fig. 4** DSC test results of nimodipine-HPMCAS extrudates with different grade(LG, MG and HG)

A-nimodipine; B-HPMCAS LG SD; C-HPMCAS MG SD; D-HPMCAS HG SD.

对于尼莫地平固体分散体而言,以共聚维酮制得的固体分散体在去离子水和 pH 6.8 的 PBS 溶液中的过饱和度相比原料药提高了近 10 倍;以 3 种规格 HPMCAS 制得的固体分散体在去离子水中没有明显的增溶效果,且药物溶出缓慢。以 HPMCAS MG 制得的固体分散体在 pH 6.8 的 PBS 溶液中增溶效果显著,相比原料药的溶解度提高>60 倍,且溶出速度快,维持过饱和状态时间长。

以 HPMCAS LG 制得的固体分散体具有很好的增溶效果,其溶出更迅速,但是维持过饱和的能力较差,药物浓度达到最高值以后迅速下降直至达到平衡。而以 HG 制得的固体分散体增溶效果较差,药物在 2 h 内缓慢溶出。

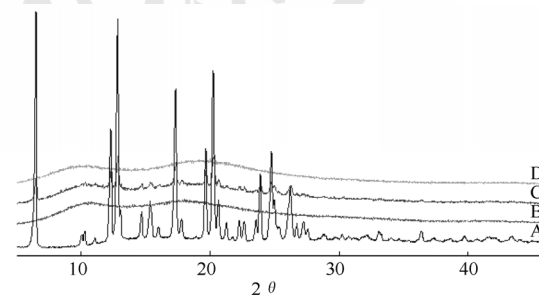


**图 5** 使用共聚维酮制备的固体分散体及混合物的 XRD 衍射图谱

A-尼莫地平原料药; B-共聚维酮; C-物理混合物; D-尼莫地平固体分散体。

**Fig. 5** XRD test results of nimodipine extrusion and its mixture using Copovidone as carrier polymer

A-nimodipine; B-copovidone; C-physical mixture; D-nimodipine SD.

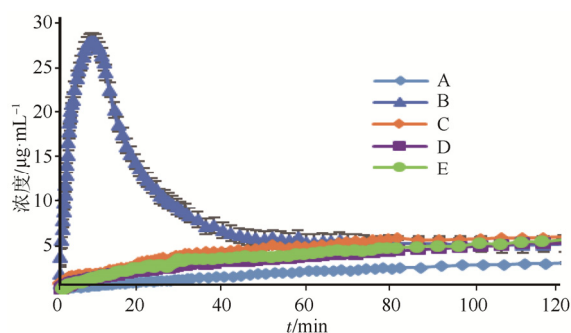


**图 6** 使用 HPMCAS MG 制备的固体分散体及混合物的 XRD 衍射图谱

A-尼莫地平原料药; B-HPMCAS MG; C-物理混合物; D-尼莫地平固体分散体。

**Fig. 6** XRD test results of Nimodipine extrusion and its mixture using HPMCAS MG as carrier polymer

A-nimodipine; B-HPMCAS MG; C-physical mixture; D-nimodipine SD.



**图 7** 不同样品在去离子水的溶出曲线

A-尼莫地平原料药; B-共聚维酮固体分散体; C-HPMCAS LG 固体分散体; D-HPMCAS MG 固体分散体; E-HPMCAS HG 固体分散体。

**Fig. 7** Dissolution profile of different samples in DI water

A-nimodipine; B-Copovidone SD; C-HPMCAS LG SD; D-HPMCAS MG SD; E-HPMCAS HG SD.

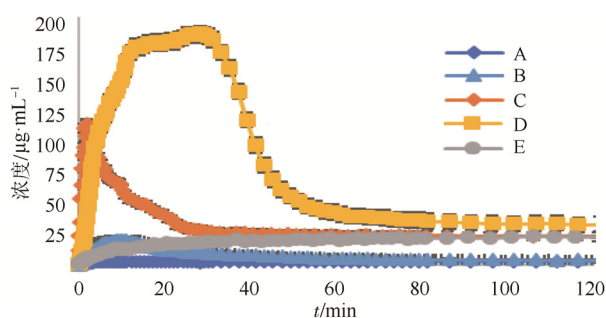


图8 不同样品在 pH 6.8 PBS 溶液的溶出曲线

A-尼莫地平原料药; B-共聚维酮固体分散体; C-HPMCAS LG 固体分散体; D-HPMCAS MG 固体分散体; E-HPMCAS HG 固体分散体。

Fig. 8 Dissolution profile of different samples in pH6.8 phosphate buffer solution

A-nimodipine; B-Copovidone SD; C-HPMCAS LG SD; D-HPMCAS MG SD; E-HPMCAS HG SD.

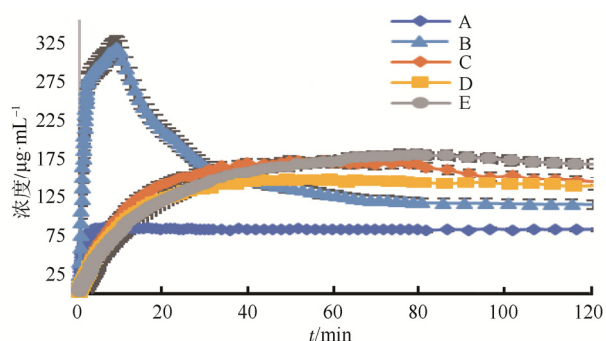


图9 不同样品在含 0.3% SLS pH 4.5 醋酸盐缓冲溶液的溶出曲线

A-尼莫地平原料药; B-共聚维酮固体分散体; C-HPMCAS LG 固体分散体; D-HPMCAS MG 固体分散体; E-HPMCAS HG 固体分散体。

Fig. 9 Dissolution profile of different samples in pH=4.5 acetate buffer solution with 0.3% SLS

A-nimodipine; B-Copovidone SD; C-HPMCAS LG SD; D-HPMCAS MG SD; E-HPMCAS HG SD.

参考中国药典 2015 年版尼莫地平片的溶出方法, 以含 0.3% SLS 的 pH 4.5 的 ABS 溶液作为溶出介质, 对以上制得固体分散体的溶解度进行研究。由图 9 溶出结果可知, 在该介质中尼莫地平原料药的溶解度为  $80 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ; 3 种规格 HPMCAS 制得的固体分散体过饱和度较为接近, 相比原料药的溶解度均提高了 2 倍多, 且 3 种固体分散体具有相似的溶出行为; 而以共聚维酮制得的固体分散体过饱和度达到了  $320 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 溶解度测试试验是以  $5 \text{ mg}$  尼莫地平投料, 因此药物已经从挤出物中完全溶出。继续增加投料直至达到饱和, 测试发现该固体分散体的过饱和度达到了惊人的  $6000 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 比原料药提高了近 80 倍, 而且其平衡溶解度非常高, 超过  $500 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。因此, 以共聚维酮制得的固体分散体在有表面活性剂存在

的介质中显著提高了尼莫地平的溶解度, 且溶出速率更快, 平衡溶解度更高。

### 3.6 稳定性试验

共聚维酮和 HPMCAS MG 固体分散体的 DSC 稳定性测试结果见图 10。由结果可知, 这 2 种固体分散体在经过 2 个月加速试验后的 DSC 图谱中没有明显的熔融峰。

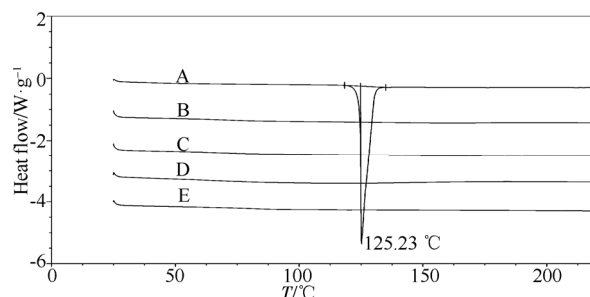


图10 DSC 稳定性测试结果

A-尼莫地平原料药; B-共聚维酮固体分散体 0 天; C-HPMCAS MG 固体分散体 0 天; D-共聚维酮固体分散体 2 个月加速试验; E-HPMCAS MG 固体分散体 2 个月加速试验。

Fig. 10 DSC stability test results

A-nimodipine; B-Copovidone SD-initial; C-HPMCAS MG SD-initial; D-Copovidone SD-after 2 months stress test; E-HPMCAS MG SD-after 2 months stress test.

共聚维酮和 HPMCAS MG 固体分散体在含 0.3% 的 SLS 醋酸盐缓冲溶液中的动力溶解度稳定性测试结果见图 11。由结果可知, 这 2 种固体分散体在 2 个月时间里动力溶解度没有明显的差异。考察这 2 种固体分散体在水和 pH 6.8 的 PBS 溶液中的动力溶解度发现, 溶出结果与最初的结果均没有显著性差异。

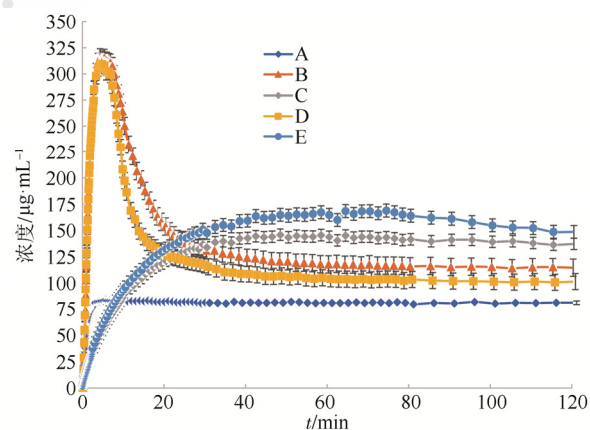


图11 动力溶解度稳定性测试结果

A-尼莫地平原料药; B-共聚维酮固体分散体 0 天; C-HPMCAS MG 固体分散体 0 天; D-共聚维酮固体分散体 2 个月加速试验; E-HPMCAS MG 固体分散体 2 个月加速试验。

Fig. 11 Dissolution profile stability test results

A-nimodipine; B-Copovidone SD-initial; C-HPMCAS MG SD-initial; D-Copovidone SD-after 2 months stress test; E-HPMCAS MG SD-after 2 months stress test.

#### 4 讨论

在使用热熔挤出机制备固体分散体时,载体材料的理化性质(如  $T_g$  值和熔融粘度)对挤出工艺过程至关重要。 $T_g$  值过高则需要更高的挤出温度,药物在挤出过程容易出现降解; $T_g$  值过低药物在存储过程中容易出现重结晶。而熔融粘度直接影响到挤出操作,熔融粘度过高则挤出过程的电机功率过大,容易损伤螺杆;粘度过低不利于药物的向前输送,容易出现熔融物料倒漏的现象。本研究中使用的共聚维酮和 HPMCAS 具有合适的  $T_g$  值(分别为  $106\text{ }^{\circ}\text{C}$  和  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ ),而且挤出操作时双螺杆的电机功率均低于最大功率的 50% 以下,口模内熔体压力远远低于 90 bar 的操作上限,提示这 2 种材料均具有合适的熔融粘度。对比试验结果我们发现,使用共聚维酮进行热熔挤出操作更加顺畅,操作时螺杆的电机功率和口模压力值均比 HPMCAS 更低。在对挤出物进行粉碎试验时发现使用共聚维酮制得的挤出物较脆,容易粉碎,收率更高;而使用 HPMCAS 制得的挤出物具有很强的任性,粉碎困难,收率较低,这不利于工业化大生产。

在 DSC 测试结果中,共聚维酮与尼莫地平物理混合物在  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$  附近的熔融峰远小于 HPMCAS 与尼莫地平物理混合物的熔融峰,可能是由于尼莫地平与共聚维酮具有较好的相容性,在受热升温过程中大部分尼莫地平溶解在熔融的共聚维酮材料中,只有少数未溶解的晶体药物出现了熔融。因此,该物理混合物的熔融峰较小。而在非受热条件下,该物理混合物中尼莫地平仍以晶体形式存在,这点可由偏光显微镜和粉末衍射分析结果得到验证。

对于固体分散体增溶效果的评价一般是测定其饱和溶解度。由于药物失去晶型转变成无定型以后是一种热力学不稳定的状态,在溶出介质中特别容易出现重结晶,且速度极快。本研究中使用的原位光纤药物溶出度试验仪能够实现快速原位检测,全波长扫描,因此测定结果更加准确,数据更加全面。在本次研究中,使用 HPMCAS LG 和 MG 制得的固体分散体在 pH 6.8 的介质中增溶效果明显,但是 LG 固体分散体的溶解度在初期迅速增加后出现了快速坠落。这主要是因为 HPMCAS LG 分子中乙酰基含量较低,与 API 分

子中疏水基团的相互作用较弱,因此沉淀抑制作用较差。使用 HG 制得的固体分散体,由于其润湿性和溶出性能较差,因此溶出速率缓慢。而以共聚维酮制得的固体分散体在有表面活性剂存在的介质中显著提高了尼莫地平的溶解度,且溶出速率更快,平衡溶解度更高。由于试验条件的限制,我们没有对固体分散体进行体内生物利用度研究,其体内行为有待进一步的验证。

2 个月的加速试验结果表明,共聚维酮和 HPMCAS MG 制得的固体分散体均具有良好的稳定性。但综合以上所有实验结果(见表 1),使用共聚维酮作为载体材料制备尼莫地平固体分散体不仅在热熔挤出操作过程更加容易,挤出物更容易粉碎,而且可以显著地提高药物的溶解度,同时该固体分散体具有良好的物理稳定性。

**致谢:**感谢赛默飞世尔科技工程师邵幼鹏在热熔挤出操作方面提供的支持,感谢上海凯莱实验设备有限公司胡勇刚提供的原位光纤溶出仪。

#### REFERENCES

- [1] HE H, LIU L G, SONG S H. The study of preparation solid dispersion and their dissolution [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2002, 19(6): 484-486.
- [2] DAI Y J, LU J F, ZENG J H, et al. Preparation and dissolution of nimodipine poloxamer solid dispersions [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 1998, 29(12): 550-552.
- [3] URBANETZ N A. Stabilization of solid dispersions of nimodipine and polyethylene glycol 2000 [J]. Eur J Pharm Sci: 2006, 28(1/2): 67-76.
- [4] PATIL H, TIWARI R V, REPKA M A. Hot-melt extrusion: from theory to application in pharmaceutical formulation [J]. AAPS Pharm Sci Tech: 2016, 17(1): 20-42.
- [5] FU J J, XU L S, TAO X G, et al. The inhibition effect of high storage temperature on the recrystallization rate during dissolution of nimodipine-Kollidon VA64 solid dispersions (NM-SD) prepared by hot-melt extrusion [J]. J Pharm Sci, 2011, 100(5): 1643-1647.
- [6] JIANG W Y, LIU Y. Progress of application of copovidone to pharmaceutical preparations [J]. Chin Pharm(中国医药工业杂志), 2015, 46(8): 898-903.
- [7] WANG R Y, LIU Y. Application of hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate to preparation of solid dispersions [J]. Chin Pharm(中国医药工业杂志), 2016, 47(1): 111-116.
- [8] GUO P C, LIU Y Y, ZHANG Q M, et al. Evaluation of gliquidone tablets by fiber-optic dissolution tester [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2008, 28(9): 1506-1508.
- [9] 李新霞, 陈坚. 光纤化学传感器分子探针的固定方法[J]. 化学传感器, 1999, 19(2): 825-829.

收稿日期: 2017-11-10

(本文责编: 曹粤锋)