

- resistance and toxicity [J]. *Int J Parasitol*, 2002, 32(13): 1655-1660.
- [13] O'NEILL P M. Medicinal chemistry: a worthy adversary for malaria [J]. *Nature*, 2004, 430(19): 838-839.
- [14] LONGO M, ZANONCELLI S, MANERA D, et al. Effects of the antimalarial drug dihydroartemisinin (DHA) on rat embryos *in vitro* [J]. *Reprod Toxicol*, 2006, 21(1): 83-93.
- [15] EFFERTH T, DUNSTAN H, SAUERBREY A, et al. The anti-malarial artesunate is also active against cancer [J]. *Int J Oncol*, 2001, 18(4): 767-773.
- [16] EFFERTH T, BENAKIS A, ROMERO M R, et al. Enhancement of cytotoxicity of artemisinins toward cancer cells by ferrous iron [J]. *Free Radical Bio Med*, 2004, 37(7): 998-1009.
- [17] WU G D, ZHOU H J, WU X H. Apoptosis of human umbilical vein endothelial cells induced by artesunate [J]. *Vascul Pharmacol*, 2005, 41(6): 205-212.
- [18] BATTY K T, DAVIS T M E, THU L T A, et al. Selective high performance liquid chromatographic determination of artesunate and α - and β -dihydroartemisinin in patients with falciparum malaria [J]. *J Chromatogr B*, 1996, 677(2): 345-350.
- [19] ZHANG X Y, QIAO H, LIU J P, et al. Dihydroartemisinin loaded nanostructured lipid carriers (DHA-NLC): Evaluation of pharmacokinetics and tissue distribution after intravenous administration to rats [J]. *Pharmazie*, 2010, 65(9): 670-678.
- [20] GABRIÉLS M, PLAIZIER V J. Design of a dissolution system for the evaluation of the release rate characteristics of artemether and dihydroartemisinin from tablets [J]. *Int J Pharm*, 2004, 274(1/2): 245-260.
- [21] ZHANG X Y, LIU J P, QIAO H, et al. Formulation optimization of dihydroartemisinin nanostructured lipid carrier using response surface methodology [J]. *Powder Technol*, 2010, 197(102): 120-128.
- [22] BOMBARDELLI E, MUSTICH G. Bilobalide derivatives, their applications and formulations containing them: European Patent Application 5202313 [P]. 1993-4-13.
- [23] BHATTACHAR S N, RYTTING J H, TOMOO I, et al. The effects of complexation with hydrogenated phospholipid on the transport of salicylic acid, diclofenac and indomethacin across snake stratum corneum [J]. *Int J Pharm*, 1992, 79(1-3): 263-271.
- [24] CHEN Z Y, ZHANG G J, XU J W. Preparation of silybin-phosphatidylcholine compound and identification its physicochemical properties [J]. *J Xinxiang Med Coll (新乡医学院学报)*, 2000, 17(4): 237-239.
- [25] YOU R H, WANG L J, CONG L B, et al. Study on the physico-chemical properties of oxymatrine-phospholipid complex [J]. *Pharm J Chin PLA (解放军药学报)*, 2002, 23(3): 191-194.

收稿日期: 2012-09-25

熔融挤出法制备尼莫地平缓释片

李庆国, 关世侠, 高苑琪, 郭慧珍(广州中医药大学, 广州 510006)

摘要: 目的 采用熔融挤出技术制备尼莫地平缓释片。方法 分别以 PVP K30、PVPVA 64、PVPVA S-630、Poloxamer188-PVP K30(2:8)为载体, 采用熔融挤出法制备不同药物-载体比的尼莫地平分散体, 比较体外溶出度, 并利用 X-射线粉末衍射(XRD)鉴别尼莫地平在载体中的状态。选取最优固体分散体, 以羟丙甲纤维素(HPMC)为骨架材料, 制备尼莫地平缓释片。结果 以 PVPVA 64 为载体制备固体分散体, 药物-载体比为 1:5 时, 1 h 累积溶出度为 98.5%。尼莫地平缓释片体外持续释药 12 h 以上, 12 h 累积释药为 97.1%, 体外释药行为符合零级释药方程。结论 采用熔融挤出技术可以提高药物的体外溶出度, 尼莫地平缓释片处方合理, 工艺稳定, 具有长效的特点。

关键词: 熔融挤出; 尼莫地平; 固体分散体; 溶出度; 缓释片

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2013)06-0641-04

Preparation of Nimodipine Sustained-release Tablets by Hot Melt Extrusion Technology

LI Qingguo, GUAN Shixia, GAO Yuanqi, GUO Huizhen(*Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare the nimodipine(NMP) sustained-release tablets by applying the melt extrusion technique (HME). **METHODS** PVP K30, PVPVA 64, PVPVA S-630, Poloxamer188-PVP K30(2:8) were using as matrix to prepare solid dispersions of NMP by HME. The evaluation of the properties of the dispersions prepared in different ratio of matrix to drug was performed using *in vitro* dissolution studies. And the dispersions prepared in the matrix were evaluated using XRD. The tablets were prepared with HPMC as the material using direct compression. **RESULTS** The dissolution accumulative release of NMP-PVPVA 64(1:5) solid dispersion in 60 min was 98.5%. The release of sustained-release tablets

作者简介: 李庆国, 男, 博士, 副教授 Tel: 13580318797 E-mail: lqg8512@gzhtcm.edu.cn

was retarded over 12 h, and the accumulative release of NMP sustained-release tablets in 12 h was 97.1%, fitted in zero-order equation. **CONCLUSION** Dissolution of NMP can be improved by the HME technique. The formulation of NMP sustained-release tablets was feasible, stable and long acting.

KEY WORDS: hot melt extrusion; nimodipine; solid dispersion; dissolution; sustained-release tablets

热熔挤出技术^[1](hot melt extrusion, HME)又称熔融挤出技术,是指将药物、增塑剂和聚合物等辅料在熔融状态下混合,以一定的压力、速度和形状挤出形成产品的技术,主要用于提高难溶性药物的溶出度。该技术能将结晶药物在加热熔融后以无定形或分子态分散在载体材料中,最终提高难溶性药物特别是生物药剂学二类药物的溶解度、溶出速率以及口服生物利用度。

尼莫地平(nimodipine, NMP)是第2代二氢吡啶类钙离子阻滞剂,临床上主要用于缺血性脑血管疾病、阿尔兹海默症、蛛网膜下腔出血等疾病的治疗。该药水溶性差,口服不易吸收,生物利用度低,半衰期短,给药次数频繁,有必要提高其生物利用度,并延长其作用时间,减少给药次数^[2]。

有研究报道^[3]用其他方法制备尼莫地平固体分散体。唐星^[4]用PVP-S630作为载体与尼莫地平热熔挤出,取得较好的效果。本研究尝试应用更多新型辅料采用HME制备尼莫地平固体分散体,并采用缓释骨架材料制备尼莫地平缓释片,既保证药物的平稳释放,又保证药物具有较高的溶出度和生物利用度。

1 材料与仪器

1.1 材料

尼莫地平原原料药(天津中央药业有限公司,批号:20100507);尼莫地平对照品(中国药品生物鉴定所,批号:110857-200809,纯度>99.5%);尼莫地平缓释片(山东云门药业有限责任公司,批号:1102003);泊洛沙姆188(德国BASF公司,型号:51633115,批号:WPCE565D);PVPVA64(德国BASF公司,批号:76809916K0);聚乙烯吡咯烷酮K30(PVP K30, AMRESCO公司,批号:20100520);PVPS-630(ISP公司);HPMC-K4M(上海卡乐康公司);其他试剂为国内分析纯。以上辅料均为药用级。

1.2 仪器

CTE-20双螺杆挤出机(Coperion Keya);WFZ UV-2100型紫外分光光度计(尤尼可上海仪器有限公司);ZPS旋转式压片机(上海天祥健台制药机械有限公司);ZS-8G智能溶出度试验仪(天津市盛鑫

通达科技有限公司);X-射线粉末衍射(Empyrean 荷兰帕纳科)。

2 方法

2.1 尼莫地平含量测定方法

取尼莫地平对照品适量,精密称定,以0.3%SDS水溶液介质,配制成尼莫地平浓度分别为6, 12, 24, 36, 48, 60, 72 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的系列标准溶液,在波长356 nm下测定吸光度,以浓度对吸光度进行线性回归,线性方程: $A=0.0166C+0.0008$ ($r=0.9999$),在6~72 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好。

2.2 熔融挤出操作

设定熔融挤出机的各区温度,平衡30 min后,将预先混合均匀的药物与载体[PVP K30、PVPVA S-630、PVPVA 64和Poloxamer188-PVP K30(2:8)]混合物投入加料斗中,调整螺杆转速和加料速度,待物料由机头模孔以条状挤出后,冷却,粉碎,过80目筛,测定溶出度。

2.3 体外溶出度试验

取相当于尼莫地平20 mg含药量的固体分散体作为供试品,照中国药典2010年版二部附录[5]中规定的浆法测定。

2.4 X-射线粉末衍射(XRD)试验

工作条件:CuK α 靶石墨单色器衍射束单色比,高压56 kV,单流182 mA,扫描2 θ 角度为3°~45°,扫描速度0.2°·min⁻¹。将尼莫地平原原料药、尼莫地平-PVPVA 64(1:5)的物理混合物及尼莫地平-PVPVA 64以1:3, 1:5, 1:7的固体分散体分别进行XRD实验。

2.5 尼莫地平缓释片的制备

取尼莫地平固体分散体(尼莫地平-PVPVA 64=1:5)、羟丙甲纤维素、乳糖、硬脂酸镁、微粉硅胶等置于适当容器中,混合均匀,过80目筛,整粒,压片,即得。

2.6 体外释放度试验

取相当于尼莫地平60 mg的缓释片、物理混合片、市售片作为供试品,照中国药典2010年版二部附录[5]中规定的浆法测定。

2.7 体外释放度行为考察

将上述片剂各3批进行体外释放度实试验,将

缓释片的释放度数据按照以下几种方程进行拟合, 比较各回归方程的相关系数, 研究缓释片的释放机制。方程如下: 零级释药方程: $Q=Kt$; 一级释药方程: $\ln(1-Q)=-Kt$; Higuchi方程: $Q=Kt^{1/2}$; 其中, Q 为累积释药百分率, K 为释放速率常数, t 为时间。

3 结果

3.1 载体种类的考察

将4种载体分别与药物按质量比1:5混合均匀, 按“2.2”项操作, 样品测定溶出度, 结果见图1。

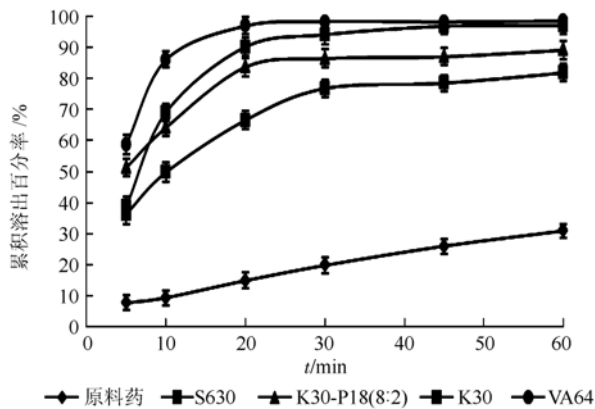


图1 不同载体制得固体分散体累积溶出率

Fig 1 The dissolution rate of the different carriers prepared solid dispersion

从图1看出, PVPVA64和PVPS630溶出率高于其他辅料, 说明PVPVA64和PVPS630适合作为载体。这两种辅料结构相同, 但溶出率略有差别。采用溶解度参数验证试验结果。计算药物和载体的溶解度参数^[6], 结果见表1。药物与载体的溶解度参数之差分别为0.6, 0.9和0.4 MPa^{1/2}, 说明PVPVA64与药物具有较好的相容性, 与图1结果一致。

表1 药物和载体的溶解度参数

Tab 1 Nimodipine and carrier solubility parameter

名称	$\Delta/\text{MPa}^{1/2}$	$\Delta\delta/\text{MPa}^{1/2}$
尼莫地平	20.7	
Poloxamer188	21.3	0.6
PVPK30	21.6	0.9
PVPVA64	21.1	0.4

3.2 不同药物载体比例的考察

将尼莫地平与PVPVA64按照质量比1:3, 1:5, 1:7分别混合, 按“2.2”项下方法操作,

样品测定溶出度, 结果见图2。由图2看出, PVPVA64载体比例越大, 药物体外溶出度越高, 但药物-载体比=1:7时, 相比药物-载体比=1:5并没有显著改善, 故尼莫地平-PVPVA64=1:5固体分散体最佳。

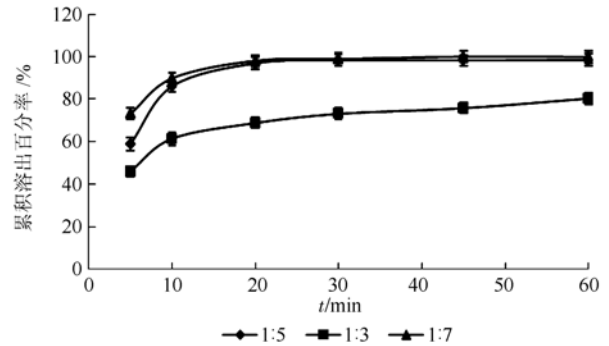


图2 不同药物载体比例下累积溶出曲线

Fig 2 NMP dissolution of the different formulations

3.3 X-射线粉末衍射图谱

尼莫地平原料药、尼莫地平-PVPVA64(1:5)的物理混合物及尼莫地平-PVPVA-64以1:3, 1:5, 1:7的固体分散体的X-射线粉末衍射图谱见图3。2 θ 在6.5°, 12.2°, 17.5°, 19.7°, 23.6°处, 尼莫地平原料药有强的晶体衍射峰, 物理混合物是药物和辅料简单研磨混合, 药物的特征晶体峰仍然明显存在。尼莫地平与PVPVA64制成的固体分散体中药物的晶体衍射峰消失, 表明尼莫地平与载体之间发生了相互作用, 药物可能以分子或无定型状态存在。

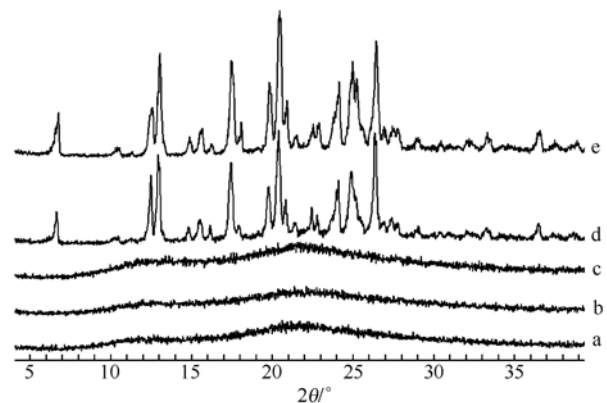


图3 X-射线粉末衍射图谱

a-尼莫地平:PVPVA64=1:3; b-尼莫地平:PVPVA64=1:5; c-尼莫地平:PVPVA64=1:7; d-物理混合物(尼莫地平:PVPVA64=1:5); e-尼莫地平

Fig 3 X-Ray diffraction spectra of medicine powders

a-NMP:PVPVA64=1:3; b-NMP:PVPVA64=1:5; c-NMP:PVPVA64=1:7; d-Physical mixture(NMP:PVPVA64=1:5); e-NMP

3.4 缓释片体外释放度的考察

缓释片、物理混合片、市售缓释片及市售普通片的体外释放度图见图4。缓释片与物理混合片具有相似的释放过程(相似系数 $f_2 > 50$)，但是运用HME制备的缓释片中，12 h内药物体外累积释放度高达97.1%，而物理混合片仅仅只有66.9%，由此可以进一步推断热熔挤出技术使药物在缓释片中具有更好的分散性，有利于药物更为均匀快速地释放，提高药物的生物利用度。而与市售片相比，缓释片的药物释放均大为延缓，2 h释药16.7%，6 h释药51.2%，12 h释药高达97.1%，释药缓慢、平稳。

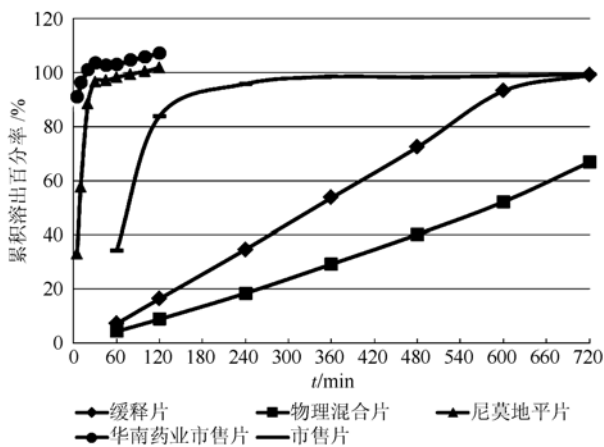


图4 不同剂型体外释放度

Fig 4 Dissolution rate of different tablets

3.5 缓释片体外释放度行为考察

体外释放度试验拟合结果见表2。

表2 不同释药模型拟合方程

Tab 2 The drug release model Fitting equation with different release models

模型	方程	r
零级释药方程	$Q=0.0829t+0.0045$	0.9988
一级释药方程	$\ln(1-Q)=0.2786t-0.5706$	0.9261
Higuchi 方程	$Q=0.3715t^{1/2}-0.3525$	0.9927

由表4可知，尼莫地平缓释片在0.3%SDS水溶液介质中释放机制接近零级释药方程，具备释药缓慢、平稳的特点。

4 讨论

尼莫地平固体分散体的最佳药物载体为PVPVA64。最佳药物载体比为1:5，溶出度比尼莫地平原药提高3倍，并采用缓释骨架材料HPMC制备尼莫地平缓释片，体外释药12 h，累计释放度达到97.1%，符合零级释放模型，有效控制药物的释放。

尼莫地平缓释片的处方比例为：固体分散体72%(载药比1:5)，HPMC14.2%，甘露醇12%，微粉硅胶1.2%，硬脂酸镁0.6%。

固体分散体最大问题是药物老化问题。PEG和Poloxamer是文献报道较多的载体，但这两类载体熔点在50℃左右，容易发生药物析晶。熔点较高的载体可以防止药物的老化和析晶。BASF和ISP公司开发的PVPVA和SURPLUS等辅料的熔点在80~130℃，适合做为固体分散体载体。

REFERENCES

- [1] YANG R, TANG X. A preliminary evaluation of hot melt extrusion technology on improvement of silimarin dissolution [J]. Chin New Drugs J(中国新药杂志), 2005, 14(11): 1305-1308.
- [2] LI F, CAO J, ZHANG N. Study on preparation and *in-vitro* release of nimodipine sustained-release tablets [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2010, 30(15): 1291-1293.
- [3] FORSTER J, HEMPENSTALL I, TUCKER T, et al. Selection of excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis [J]. Int J Pharm(国际制药学杂志), 2001, 226(1/2): 147-161.
- [4] ZHENG X, YANG R, TANG X. The preparation of solid dispersions containing nimodipine and PVPVA by hot-melt extrusion [C]. "Yiling Medicine Cup" of the Eighth National Youth Pharmaceutical Researchers of the Latest Scientific Research Exchange Conference. 2006.
- [5] Ch.P(2010)Vol II(中国药典 2010年版.二部) [S]. 2010: Append ix 86.
- [6] HE M J. Polymer Physics(高分子物理) [M]. Shanghai: Fudan University Press, 2008, 64-67.

收稿日期: 2010-11-08