# 高载药量尼莫地平固体分散体的制备及其性能表征

饶泽鹏，金鹤翔，屠露萍，赵玉洁，王文喜*
（浙江工业大学药学院，浙江杭州 310014）

**摘要**：将尼莫地平与聚合物载体照质量比 4 ∶ 1 混合，采用热压挤出法制备了高载药量尼莫地平固体分散体。以制品在 pH 1.0 盐酸中的溶出行为为评价指标，优化了载体材料种类、挤出转速、挤出温度和制备方法。结果显示，在远低于尼莫地平熔点的 80 ℃条件下，以 30 r/min 的转速通过热压挤出法制备的高载药量尼莫地平 -Eudragit® EPO 固体分散体，能显著提高尼莫地平的溶出度，15 min 溶出率达 80%以上。差示扫描量热、粉末 X 射线衍射、粒径测定和扫描电镜表征结果显示，固体分散体中药物以纳米晶形式存在。加速稳定性试验中，固体分散体中的尼莫地平由晶型Ⅰ转变为晶型Ⅱ，但体外溶出行为基本不变。

**关键词**：固体分散体；热压挤出；尼莫地平；纳米晶
**中图分类号**：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)11-1607-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.11.010

# Preparation and Characterization of Nimodipine Solid Dispersions with High Drug-loading

RAO Zepeng, JIN Hexiang, TU Luping, ZHAO Yujie, WANG Wenxi*
(*College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014*)

**ABSTRACT**: A high drug-loading solid dispersion of nimodipine was prepared via a hot-pressing extrusion method by mixing the bulk drug and a polymer carrier in a mass ratio of 4∶1. The process parameters, namely the carrier material type, rotational speed of the extrusion machine, extrusion temperature, and preparation method, were optimized with the dissolution behavior of the product in hydrochloric acid (pH 1.0) as the evaluation indicator. The results showed that the high drug-loading solid dispersions with Eudragit® EPO as the carrier prepared at 80 ℃ which was far below the melting point of nimodipine and the rotational speed of 30 r/min by hot-pressing extrusion method could significantly improve the dissolution of nimodipine. The dissolution rate at 15 min was over 80%. The characteristic results of differential scanning calorimetry, powder X-ray diffraction, particle size determination and scanning electron microscopy showed that nimodipine was existed in the form of nanocrystals in the solid dispersion. In the accelerated test, nimodipine in the solid dispersion changed from crystal form Ⅰ to crystal form Ⅱ, but the dissolution behavior *in vitro* remained basically unchanged.

**Key Words**: solid dispersion; hot-pressing extrusion; nimodipine; nanocrystal

如何提高难溶性候选药物的溶解度和溶出度是新药开发中需要解决的首要问题[1]。固体分散体技术可大幅提高难溶性药物的溶解度及溶出速率，从而提高药物的生物利用度[2—6]，是近几十年迅速发展起来的常用增溶技术之一。但为了使药物维持高度分散性而增加溶出，固体分散体制备时常需加入大量聚合物载体，且处于高能状态分散的药物常有向低能态转变的趋势，因此固体分散体常存在载药量低、稳定性差等问题[7]，严重限制其广泛使用。

尼莫地平（nimodipine，**1**）属于 BCS 2 类药物，临床上用于治疗高血压、偏头痛、急性缺血性卒中等，在治疗脑血管疾病方面发展前景广阔，但由于溶解度差、生物利用低、肝脏首过效应较高等问

**收稿日期**：2023-06-09
**作者简介**：饶泽鹏(1998—)，男，硕士研究生，专业方向：药物增溶技术。
**通信作者**：王文喜(1977—)，男，博士，副教授，硕士生导师，从事药物新剂型与新技术研究。
E-mail：yjw@zjut.edu.cn

题，严重影响了临床效果，因此提高 **1** 的溶出度一直是其口服速释制剂的研究热点。目前已有大量关于 **1** 固体分散体的研究，但具有较高溶出度的 **1** 固体分散体，载药量大都在 50%以下；当载药量超过 60%时，会出现溶出度急剧下降至与原料药相近的情况[8]。为此，本研究拟探寻制备高载药量 **1** 固体分散体的方法。

热熔挤出（hot-melt extrusion）技术具有无需溶剂、可连续化操作、简单高效等优点，已成为制备固体分散体的常用方法[9—10]。但目前所使用的热熔挤出技术还是属于熔融法制备固体分散体的范畴，是基于机筒加热和挤压产热的作用使药物熔融而得到无定形固体分散体，故常需较高的温度和大量的载体才能获得良好的效果。本课题组另辟蹊径，根据机械化学的原理，利用双螺杆挤出机的分散混合作用，采用少量聚合物载体材料，在远低于药物熔点的温度下以热压挤出（hot-pressing extrusion）的方法制备以纳米晶体形式分散的高载药量 **1** 固体分散体，有效克服了上述缺陷，具有良好的应用前景。

## 1　仪器与试药

MiniCTW 型热熔挤出机（德国赛默飞世尔科技公司）；T6 型新世纪紫外 - 可见分光光度计（北京普析通用仪器有限责任公司）；ZRS-8GD 型智能溶出仪（天津市天大天发科技有限公司）；DelsaNano 型激光粒度测定仪（德国 Beckman 公司）；DZF-6020 型真空干燥箱（上海精宏实验设备有限公司）；X'Pert Pro 型 X 射线衍射仪（荷兰 PNAlytical 公司）；Regulus 8100 型超高分辨场发射扫描电镜（日本日立公司）。

**1** 原料药（山东科汇药业有限公司，含量 99.5%，批号 2201001）；Eudragit® EPO（德国赢创公司，批号 G201131646）；聚乙烯吡咯烷酮（规格 Kollidon® VA64，批号 44025236W0；规格 PVP K12，批号 82618616K0）（德国巴斯夫公司）；盐酸、95%乙醇、Tween-80 均为分析纯。

## 2　方法与结果

### 2.1　固体分散体的制备工艺考察

#### 2.1.1　载体材料的筛选

分别以 Eudragit® EPO、Kollidon® VA64 和 PVP K12 为载体，将 **1** 原料药和载体以质量比 4 ∶ 1 混合均匀，得到各物理混合物（PM）10 g。将热熔挤出机的螺杆转速设定为 30 r/min，挤出温度设置在各自能顺利挤出的最低温度（依次分别为 80、90 和 80 ℃），从加料口将各 PM 送入挤出机，自出样口收集产品，冷却至室温，固化后经粉碎机粉碎，过 125 μm 孔径的筛网，密封保存。

采用《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 0931 第二法。精密称取不同的固体分散体以及 PM 适量（均相当于 **1** 30 mg），在转速 75 r/min 下，用含有 0.3% Tween-80 的 0.1 mol/L 盐酸（pH 1.0）900 mL 作为溶出介质，在 37 ℃下进行测定。分别于 2、5、10、15、30、45、60 min 时取出溶出介质 10 mL（立即补充同温等量的空白介质），用 0.22 μm 微孔滤膜过滤。以溶出介质作为空白，在 362 nm 波长处测定滤液的吸光度，计算不同时间点各样品的药物质量浓度及溶出率，平行试验 3 次。

固定载药量为 80%，分别以 Eudragit® EPO、Kollidon® VA64 和 PVP K12 为载体，在能顺利挤出的最低温度（80 ℃）下挤出制备固体分散体，测得的溶出度结果如图 1 所示。从图 1 中可见，**1** 原料药的溶出率很低，以 Kollidon® VA64 和 PVP K12 为载体制备的固体分散体中 **1** 的溶出率仅微弱提高，而以 Eudragit® EPO 为载体的产品溶出率大幅提高，故选择 Eudragit® EPO 作为载体进一步研究。

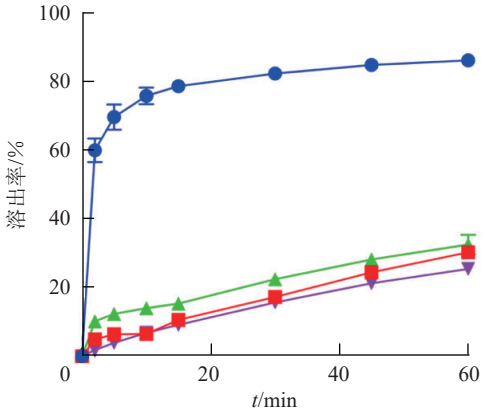
#### 2.1.2　挤出转速的考察

将 **1** 与载体 Eudragit® EPO 以质量比为 4 ∶ 1 混合，共制得 PM 10 g，在最低挤出温度 80 ℃下，采用挤出转速分别为 10、30、50 r/min 的条件挤出，考察挤出转速对 **1** 固体分散体的影响。结果如图 2 所示。

试验中观察到，转速为 10 r/min 时，由于扭矩太大，导致螺杆停转、无法挤出。对比 30 和 50 r/min 转速下的挤出样品，可见前者的 15 min 时溶出率可达到 80%以上，而后者溶出率在 15 min 内不足 70%，因此选择转速 30 r/min 的工艺参数。

#### 2.1.3　挤出温度的考察

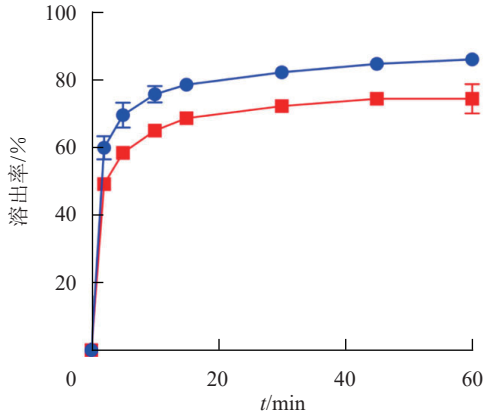
照“**2.1.2**”项下方法制备 PM 10 g，在转速 30 r/min 下挤出，考察挤出时温度［最低挤出温度




●—*m*(**1**) ∶ *m*(Eudragit® EPO)=4 ∶ 1(80 ℃)；
■—*m*(**1**) ∶ *m*(PVP K12)=4 ∶ 1(80 ℃)；
▲—*m*(**1**) ∶ *m*(Kollidon® VA 64)=4 ∶ 1(90 ℃)；▼—**1**。

**图 1 不同载体制备的 1 固体分散体的溶出曲线（*n*=3）**

Fig.1 Dissolution Profiles of **1** Solid Dispersions Prepared with Different Carriers (*n*=3)

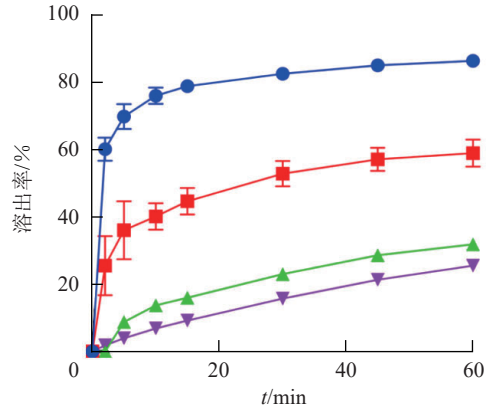



●—30 r/min；■—50 r/min。

**图 2 在 30 和 50 r/min 转速下制备的 1 固体分散体的溶出曲线（*n*=3）**

Fig.2 Dissolution Profiles of **1** Solid Dispersions Prepared at Rotational Speeds of 30 and 50 r/min (*n*=3)

80 ℃以及药物熔融温度（约 125 ℃）以上的温度（130 ℃）］对 **1** 固体分散体溶出度的影响。结果如图 3 所示。可见，与 **1** 原料药和 PM 相比，在熔融状态（130 ℃）下制备的固体分散体中 **1** 的溶出率显著增加，在 1 h 内的溶出率可达到 58%；然而，在远低于熔融温度的 80 ℃条件下，所得固体分散体中 **1** 的溶出率更高，15 min 内溶出率即达 80%以上，说明在低温下挤出制备的固体分散体具有更好的溶出效果，这在国内外文献中未见报道。




●—所得固体分散体（80 ℃）；■—所得固体分散体（130 ℃）；
▲—PM；▼—**1**。

**图 3 在 80 和 130 ℃热压挤出的固体分散体的溶出曲线（*n*=3）**

Fig.3 Dissolution Profiles of **1** Solid Dispersions Prepared by Hot-pressing Extrusion at 80 and 130 ℃ (*n*=3)

### 2.1.4 制备方法的考察

采用溶剂蒸发法制备固体分散体。照“**2.1.2**”项下方法制备 PM 10 g，加入 95%乙醇 110 mL，超声溶解后置旋转蒸发仪中，于 50 ℃水浴条件下减压除去有机溶剂。完毕后将剩余物刮出，过 125 μm 孔径的筛网，密封保存。

分别取上述样品、采用热压挤出法在 80 ℃挤出得到的固体分散体、PM 和 **1** 原料药，考察溶出行为。结果如图 4 所示。

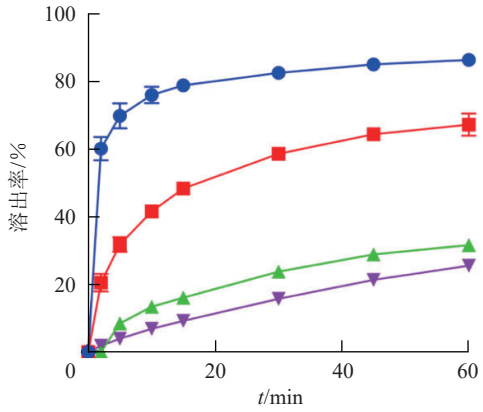
结果表明，采用溶剂蒸发法制备的固体分散体在 1 h 内的溶出率可达 67%，仍然不如采用热压挤出法在 80 ℃挤出得到的固体分散体。

### 2.2 固体分散体中药物的物相鉴定

### 2.2.1 差示扫描量热（DSC）分析

称取 **1** 原料药、Eudragit® EPO、80 和 130 ℃条件下热压挤出制得的固体分散体粉末适量，放置在铝制坩埚中。以氮气为气氛，流速为 50 mL/min，在 20 ～ 200 ℃以 10 ℃/min 的升温速率进行 DSC 分析。结果如图 5 所示。

从图 5 中可见，Eudragit® EPO 在 56.8 ℃有 1




●—80 ℃热压挤出得到的固体分散体；■—溶剂蒸发法所得固体分散体；▲—PM；▼—**1**。

**图 4　1 原料药、PM 及不同方法制备的固体分散体的溶出曲线（*n*=3）**

Fig.4　Dissolution Profiles of the Bulk Drug, PM and **1** Solid Dispersions Prepared by Different Methods (*n*=3)

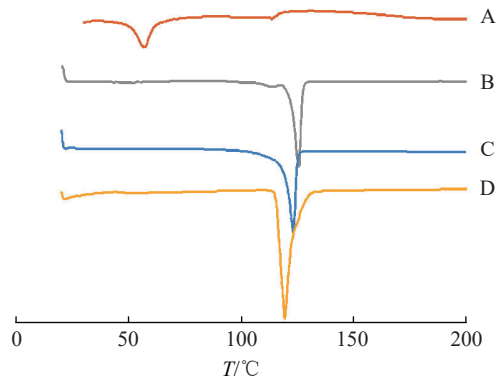



**图 5　Eudragit® EPO（A）、1 固体分散体（130 ℃热压挤出，B）、1 固体分散体（80 ℃热压挤出，C）和 1 原料药（D）的 DSC 图谱**

Fig.5　DSC Curves of Eudragit® EPO (A), **1** Solid Dispersions (Prepared at 130 ℃ by Hot-pressing Extrusion, B), **1** Solid Dispersions (Prepared at 80 ℃ by Hot-pressing Extrusion, C) and the Bulk Drug (D)

个较宽的吸热峰，系玻璃化转变温度（$T_g$）峰；**1** 原料药在 119.83 ℃有 1 个吸收峰，是晶型 II 的熔点峰；而 80 和 130 ℃制备的 **1** 固体分散体分别在 123.16 和 125.00 ℃有吸收峰，这是晶型 I 的熔点峰[11]。上述结果说明本研究所用的 **1** 原料药为稳态的晶型 II，在热压挤出过程中由于受热和机械力的作用，**1** 晶型转变成了亚稳态的晶型 I，即固体分散体中的 **1** 以晶型 I 形式存在。

### 2.2.2　粉末 X 射线衍射（PXRD）分析

另取各样品粉末适量，使用 PXRD 分析固体分散体中药物的存在状态和晶型。工作条件为：Cu 靶；电压 56 kV；电流 182 mA；扫描范围（2θ）5° ～ 50°；扫描速率 0.5 (°)/min，记录其衍射图谱。结果如图 6 所示。

从图 6 可见，Eudragit® EPO 图谱中未出现尖锐的衍射峰，是一种无定形聚合物。**1** 原料药在 2θ 为 10.5°、15.2°、19.6°、20.8° 和 27.0° 处有较强的衍射峰，与剑桥晶体数据库及文献[12]报道的晶型 II 特征峰一致，而 80 ℃下制备的 **1** 固体分散体在 8.4°、14.7°、19.2°、22.2° 和 25.9° 处显示晶型 I 的特征峰，与 DSC 的结果相一致。130 ℃条件下热压挤出的固体分散体的衍射峰强度不强，但还仍可见明显的衍射峰，说明部分 **1** 以晶体的形式存在，这是因为在该温度下药物熔融，但由于载体比例小，不能维持药物的无定形状态。

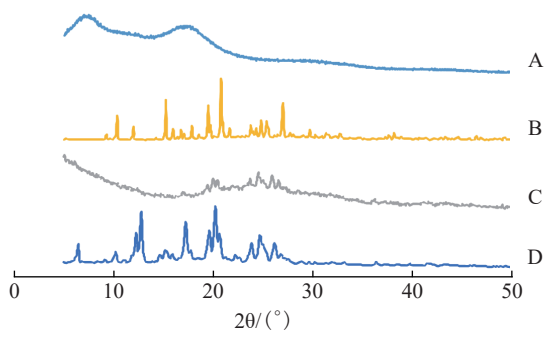



**图 6　Eudragit® EPO（A）、1 原料药（B）、1 固体分散体（130 ℃热压挤出，C）和 1 固体分散体（80 ℃热压挤出，D）的 PXRD 图谱**

Fig.6　PXRD Patterns of Eudragit® EPO (A), the Bulk Drug (B), **1** Solid Dispersions (Prepared at 130 ℃ by Hot-pressing Extrusion, C) and **1** Solid Dispersions (Prepared at 80 ℃ by Hot-pressing Extrusion, D)

### 2.3　粒径测定

为了探究在 80 和 130 ℃下制得的固体分散体溶出度产生差异的原因，对其粒径进行了测定。分别称取 2 种条件下热压挤出的 **1** 固体分散体 100 mg，投于 pH 1.0 盐酸 50 mL 中，搅拌下将载体充分溶解，

用激光粒度测定仪测定药物混悬液的粒径以及其分布。

结果（图 7）表明，在 80 ℃下的挤出产物中药物以纳米大小的颗粒分散于介质中，测得的平均粒径为（294.1±3.7）nm，PDI 为 0.258；而 130 ℃下的挤出产物中药物以微米级的大颗粒分散于介质中，平均粒径为（1 535.4±117.0）nm，PDI 为 0.067。由此可见，挤出温度对药物粒径有显著影响，低于 **1** 熔点（125 ℃左右）时，药物和聚合物所受到的剪切力和破碎力大，故药物粒径会小；而在熔点以上条件下，药物处于熔融状态，药物所受到的剪切力和破碎力就小，故所得药物粒径就大。

**2.4** 扫描电镜观测

取少量 **1** 原料药、80 ℃下制备的固体分散体以及 PM 投于 pH 1.0 盐酸中，搅拌下将载体溶解后，用 0.22 μm 微孔滤膜过滤，截留未溶解的 **1**，减压干燥后平铺于样品盘的导电胶上，真空下喷金 90 s，在加速电压为 5 kV 条件下，用扫描电镜观察各样品的形态，结果如图 8 所示。

从图 8 中可见，**1** 原料药主要以微米级颗粒存在，表面附着少许纳米级颗粒；在 PM 中可同时看到微米级别的药物和聚合物颗粒；而在固体分散体中可见到纳米级的药物颗粒，再次验证了通过热压挤出法，在低于药物熔点温度条件下可制备高载药量的 **1** 固体分散体，且药物以纳米晶形式存在。

**2.5** 稳定性考察

将 80 ℃下热压挤出的固体分散体样品置密封铝箔袋中，放入相对湿度（RH）75%（饱和氯化钠溶液）、40 ℃的干燥箱中。分别于第 1、2、3 个月时取样，测定含量及溶出率，并用 DSC 和 PXRD 测定药物的晶体状态，考察样品的长期稳定性。

由图 9 可见，80 ℃下制得的 **1** 固体分散体（载

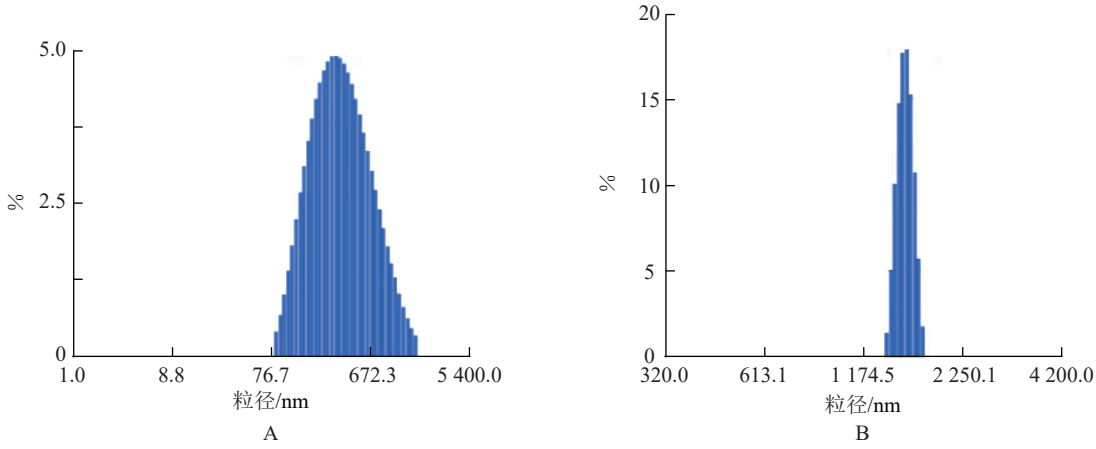



**图 7 80** ℃（A）和 **130** ℃（B）下热压挤出产物中药物的粒度分布图

Fig.7 Particle Size Distributions of **1** in Solid Dispersions Prepared at 80 ℃（A）and 130 ℃（B）by Hot-pressing Extrusion

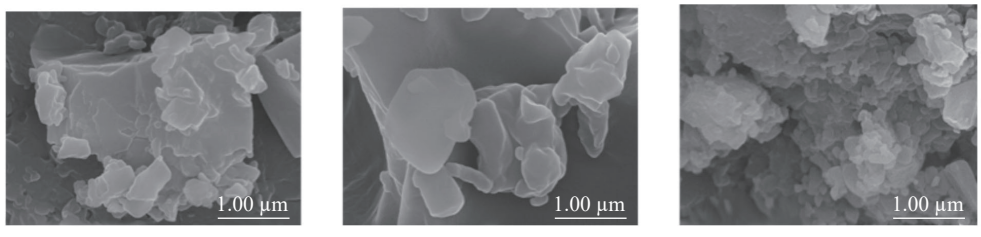



**图 8 1** 原料药（A）、**PM**（B）和 **80** ℃下制得固体分散体（C）的扫描电镜照片（×10 000）

Fig.8 SEM Images of the **1** Bulk Drug（A）、PM（B）and **1** Solid Dispersions Prepared at 80 ℃（C）(×10 000)

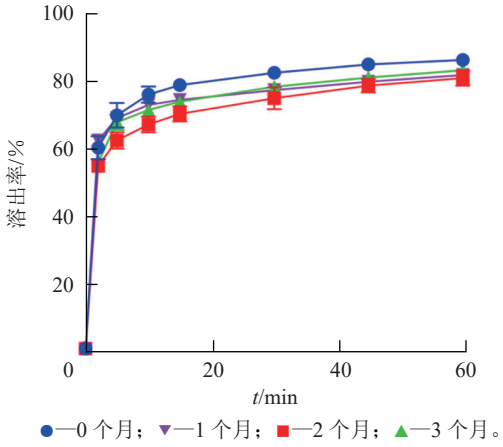


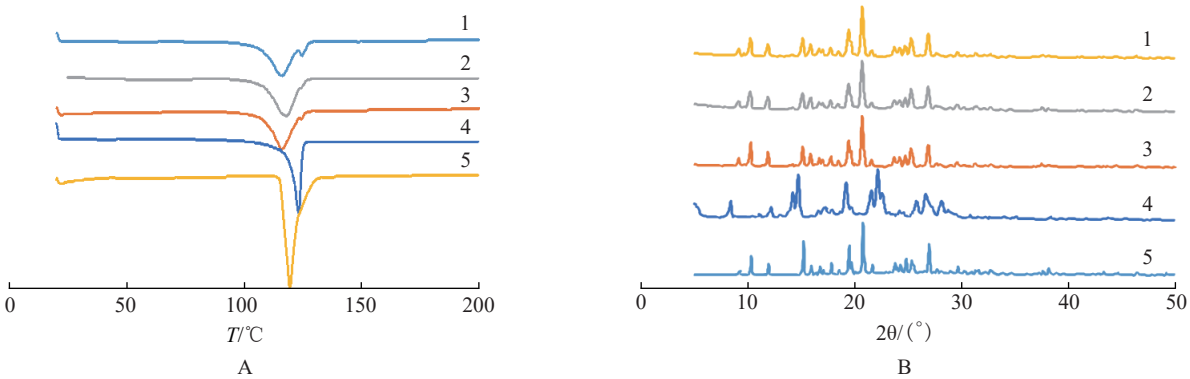

**图 9　加速试验样品的体外溶出曲线**（*n*=3）
Fig.9　Dissolution Profiles of the Accelerated Samples (*n*=3)

药量 80%）在加速条件下放置 3 个月，体外溶出几无变化（0、1、2 和 3 个月样品的 15 min 溶出率分别为 80%、73%、78%和 75%），但从 DSC 曲线（图 10A）和 PXRD 图谱（图 10B）中可见，放置 1 个月后，固体分散体中 **1** 的晶型发生了转变，从亚稳态的Ⅰ型转化为稳定的晶型Ⅱ[13—14]，说明少量的 Eudragit® EPO 并不能维持 **1** 晶型的高能状态，即无法抑制 **1** 的晶型转变。

## 3　讨论

本研究考察了固体分散体的常用载体，结果表明只有 Eudragit® EPO 为载体才能获得良好的效果，这是由于在低温度条件下，Eudragit® EPO 的黏度较高，在热压挤出过程中对剪切力的传递效率较高，同时可以保持药物的脆性，更利于螺杆对药物的机械破碎。同样以 Eudragit® EPO 为载体，采用溶剂蒸发法制备的固体分散体中 **1** 的溶出远小于热压挤出法制品，说明 **1** 溶出度的提高不仅仅是载体增溶的效果，热压挤出过程中 Eudragit® EPO 良好的压力传递和机械隔绝作用，使得药物能被破碎成细颗粒，以纳米晶的形式存在。并且，与一般的热熔挤出法不同，本工艺是在药物熔点之下的温度进行挤出操作，且溶出度还要高于在药物熔融状态下制得的固体分散体。推测原因如下：虽然在 130 ℃下制备的固体分散体中药物为无定形状态，但由于载体含量过少，在溶出过程中无法维持过饱和状态，使增溶优势很快消失；而在低于药物熔点的条件下挤出，药物未发生熔融，因挤出腔内的压力很大而破碎成纳米晶体，最终得到的是以纳米晶形式分散的固体分散体。本研究中对挤出转速的研究也表明，转速主要影响药物和载体在腔体内受到剪切力和破碎力作用的时间，从而影响药物挤出后的粒径大小。

**1** 主要有 2 种晶型。晶型Ⅰ为外消旋体，属于亚稳态晶型；晶型Ⅱ为聚合体，属于稳定晶型。GRUNENBERG 等[15]研究表明，在 80 ℃以下时，晶型Ⅰ会转变成稳态的晶型Ⅱ，而在 95 ℃时，晶型Ⅱ会转变成晶型Ⅰ，因此热压挤出的产品中 **1** 主要以晶型Ⅰ的形式存在，但在贮存时又会变成晶型Ⅱ。




1—3 个月样品；2—2 个月样品；3—1 个月样品；4—0 个月样品；5—**1** 原料药。

**图 10　加速试验样品的 DSC 曲线（A）和 PXRD 图谱（B）**
Fig.10　DSC Curves (A) and PXRD Patterns (B) of the Accelerated Samples

虽然，晶型Ⅰ的平衡溶解度略高于晶型Ⅱ，但2种晶型在盐酸中的溶出行为没有明显差别[16—17]，加上纳米尺寸效应，使得稳定性试验样品在发生晶型转变后，体外溶出速率也没有发生明显改变。文献[17]报道2种晶型的**1**均对热较稳定、对光较敏感。本课题组也曾经用HPLC法考察过**1**与各种辅料在100 ℃下加热2 h期间的含量和杂质变化，结果均表明**1**的热稳定性较高。因此，本工艺选择80 ℃的操作温度不会影响**1**的化学稳定性，制备的高载药量**1**固体分散体具有进一步研究的价值。

**参考文献：**


[1] ZHANG X, XING H, ZHAO Y, *et al*. Pharmaceutical dispersion techniques for dissolution and bioavailability enhancement of poorly water-soluble drugs [J]. *Pharmaceutics*, 2018, **10**(3): 74.

[2] TRUONG D H, TRAN T H, RAMASAMY T, *et al*. Preparation and characterization of solid dispersion using a novel amphiphilic copolymer to enhance dissolution and oral bioavailability of sorafenib [J]. *Powder Technol*, 2015, **283**: 260-265.

[3] 罗怡婧, 黄桂婷, 郑 琴, 等. 药物固体分散体技术回顾与展望[J]. 中国药学杂志, 2020, **55**(17): 1401-1408.

[4] 高 岩, 马奇三, 王正平, 等. 热熔挤出技术制备伊曲康唑固体分散体及体外溶出考察[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(1): 88-94.

[5] CID A G, SIMONAZZI A, PALMA S D, *et al*. Solid dispersion technology as a strategy to improve the bioavailability of poorly soluble drugs [J]. *Ther Deliv*, 2019, **10**(6): 363-382.

[6] PAUDWAL G, RAWAT N, GUPTA R, *et al*. Recent advances in solid dispersion technology for efficient delivery of poorly water-soluble drugs [J]. *Curr Pharm Des*, 2019, **25**(13): 1524-1535.

[7] LIN X, HU Y, LIU L, *et al*. Physical stability of amorphous solid dispersions: a physicochemical perspective with thermodynamic, kinetic and environmental aspects [J]. *Pharm Res*, 2018, **35**(6): 125.

[8] 张 璐, 马丹阳, 唐 星, 等. 高载药量尼莫地平无定形固体分散体溶出及稳定性研究[J]. 中国药剂学杂志, 2020, **18**(1): 38-48.

[9] MAHMOOD R. Hot melt extrusion an emerging drug delivery technology of 21st century [J]. *Am J Pharmacol Pharmacother*, 2020, **7**(2): 13.

[10] TRAN P H L, LEE B J, TRAN T T D. Recent studies on the processes and formulation impacts in the development of solid dispersions by hot-melt extrusion [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, **164**: 13-19.

[11] 王 晋, 张汝华, 孙淑英. 尼莫地平多晶型的研究[J]. 药学学报, 1995, **30**(6): 443-448.

[12] 郭 栋, 宋嘉熙, 李 丹, 等. 手性尼莫地平绝对构型的确定和关联[J]. 物理化学学报, 2016, **32**(9): 2241-2254.

[13] 王 玥, 李 益, 吴送姑, 等. 尼莫地平纳米粉制备过程中的晶型转化及影响因素[J]. 华西药学杂志, 2014, **29**(5): 491-493.

[14] 逄秀娟, 张汝华, 孙淑英, 等. 尼莫地平晶型转变的研究[J]. 沈阳药科大学学报, 1997, **14**(1): 14-18.

[15] GRUNENBERG A, KEIL B, HENCK J O. Polymorphism in binary mixtures, as exemplified by nimodipine [J]. *Int J Pharm*, 1995, **118**(1): 11-21.

[16] 焦凌泰, 张 丽, 杨德智, 等. 尼莫地平两种晶型的拉曼光谱分析和溶出度实验[J]. 医药导报, 2017, **36**(10): 1175-1179.

[17] 袁恒杰, 陈大为, 范立君, 等. 尼莫地平多晶型化学稳定性影响因素的考察[J]. 中国药学杂志, 2005, **40**(24): 1871-1873.