

tion and mortality after acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2002, 105 (21):2476-2481.

- [5] ULRIKE P, CHARLES P, LENORE A. Does tea affect cardiovascular disease? A meta-analysis [J]. *Am J Epidemiol*, 2001, 154 (6):495-503.
- [6] SANO J, LNAMI S, SEIMIYA K, *et al.* Effects of green tea intake on the development of coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2004, 68 (7):665-670.
- [7] ZHANG J T. *Modern Experimental Methods in Pharmacology* (现代

药理实验方法) [M]. Beijing: Beijing Medical University Peking Union Medical College Press Association, 1998:1263-1267.

- [8] RYWART M J, RUSH B D, SNYDER K F, *et al.* 16, 16-dimethyl prostglandin E 2 delays collagen formation in nutritional injury in rat liver [J]. *Hepatology*, 1988 (1), 8:61-64.
- [9] WANG S J, LIU S, SUN F S, *et al.* Effects of glycosaminoglycan of scallop skirt on expression of LDL receptor in macrophage [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2007, 42 (3):184-186.

(收稿日期:2011-12-28)

热熔挤出法制备尼美舒利固体分散体

赵优曼, 赵会英*, 马驰(北京化工大学生命科学与技术学院, 北京 100029)

摘要:目的 采用热熔挤出技术制备难溶性药物尼美舒利固体分散体, 提高其溶出速率。方法 以共聚维酮(PVP-VA64, Kolidon VA64)、聚维酮(PVPK30)或聚乙烯醇-聚乙二醇(3:1)接枝共聚物(Kollocoat IR)为亲水性载体材料, 使用双螺杆热熔挤出机制备尼美舒利固体分散体, 通过差示扫描量热法(DSC)、X射线衍射法(XRD)、傅立叶红外光谱(FTIR)和体外溶出度测定来表征和评价所制备的固体分散体。结果 以共聚维酮为载体制备的尼美舒利固体分散体药物溶出最快, 在 pH 7.4 的磷酸盐缓冲液中 10 min 溶出达到 81%, 远快于物理混合物(1 h 时只有 37%)。X 射线衍射图谱显示药物晶体衍射峰消失, 差示扫描量热图谱显示药物晶体吸热峰消失, 提示药物是以无定形态分散在载体材料中。结论 热熔挤出加工技术适用于制备尼美舒利-共聚维酮固体分散体, 药物是以无定形态分散在载体中, 溶出度得到显著提高。

关键词:热熔挤出技术; 固体分散体; 尼美舒利; 共聚维酮; 溶出度

doi:10.11669/epj.2013.03.007 中图分类号:R944 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2013)03-0185-06

Preparation of Nimesulide Solid Dispersion by Hot Melt Extrusion Technology

ZHAO You-man, ZHAO Hui -ying*, MA Chi (College of Life Science and Technology, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To improve the *in vitro* dissolution of nimesulide by preparing nimesulide solid dispersion with hot melt extrusion (HME) technology. **METHODS** Using PVP-VA64, PVP K30 or PVA-PEG (Kollocoat IR) as hydrophilic carrier, nimesulide solid dispersion was prepared by hot melt extrusion and characterized by drug dissolution, DSC, XRD and FTIR. **RESULTS** Nimesulide exhibited rapid *in vitro* dissolution from the solid dispersion using PVP-VA64 as carrier. The cumulative release rate was 81% in 10 min, much faster than its physical mixture (only 37% in 1 h). The results of DSC and FTIR showed that nimesulide was amorphyously dispersed in the carrier. **CONCLUSION** Hot melt extrusion technology is suitable for preparing nimesulide-PVP-VA64 solid dispersion, which can significantly increase drug dissolution.

KEY WORDS: hot melt extrusion; solid dispersion; nimesulide; PVP-VA64; dissolution

尼美舒利是一种非甾体抗炎药, 可选择性抑制环氧化酶II, 具有显著的抗炎、镇痛和解热作用^[1]。同时其是一种水难溶性晶体药物, 有文献报道将其制成分散片^[2]、尼美舒利 β -环糊精包合物^[3], 以及用微波法制备尼美舒利固体分散体^[4]等来提高溶出度, 本实验采用热熔挤出技术制备尼美舒利固体分散体, 提高尼

美舒利溶出度。热熔挤出技术(hot-melt extrusion technique, HME)是近年来应用于药物制剂领域的一项新技术, 主要用于提高难溶性药物的溶出度^[5-9], 它将原料药、聚合物辅料同时加到挤出机中, 使物料经历固体输送、熔融、熔体输送三阶段, 在捏制器和螺杆元件的强力剪切作用下, 获得高度混合分散的成型产品。

基金项目北京市自然科学基金资助项目(7092052)

作者简介: 赵优曼, 女, 硕士研究生 研究方向: 速释与控缓释制剂、经皮给药 Tel: (010)64421335, Fax: (010)64416428

* 通讯作者: 赵会英, 女, 博士, 副教授 研究方向: 速释与控缓释制剂

E-mail: hyzhao@mail.buct.edu.cn

1 材料与仪器

尼美舒利原料药(河北九天生物制品有限公司);共聚维酮(PVP-VA64, Kollidon VA64, 德国巴斯夫);聚乙烯醇-聚乙二醇(3:1)接枝共聚物(Kolli-coat IR, 德国巴斯夫公司);木糖醇(山东福田糖醇有限公司);聚维酮(PVPK30, 德国巴斯夫公司);波洛沙姆 188(Pluronic-F68, 德国巴斯夫公司);磷酸二氢钾, 氢氧化钠均为分析纯试剂;HAAKE Minilab II 型热熔挤出机(赛默飞世尔科技);UV-2000 紫外分光光度计(尤尼柯上海仪器有限公司);RCZ-8A 型智能药物溶出仪(天津大学精密仪器厂);TG-DTA/H 热分析仪(日本理学公司);D/MAX 2500 VB2+PC 型 X 射线衍射仪(日本株式会社理学);S-4700 扫描电子显微镜(日本日立公司);Nicolet 8700 红外光谱仪(美国热电公司)。

2 实验方法

2.1 处方的初步筛选

用于热熔挤出的处方设计要首先考虑药物和辅料的物理、化学性质,如溶解度参数(δ)、熔点(T_m)或者玻璃化转变温度(T_g)以及各组分的稳定性。据文献[10-11]报道,当 $\Delta\delta < 7 \text{ MPa}^{1/2}$ 时,药物和辅料在熔融状态下可能会显示出良好的相容性,本实验采用基团贡献法计算药物和辅料的溶解度参数,结果见表 1, PVP-VA64, PVP K30 和 PVA-PEG 的溶解度参数均与药物相近, $\Delta\delta < 7 \text{ MPa}^{1/2}$ 。但 PVP K30 和 PVA-PEG 的 T_g 较高,从挤出温度以及药物稳定性的角度考虑,需添加增塑剂来降低挤出温度,本实验选用了聚乙二醇(PEG6000), 聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物(Pluronic-F68)或木糖醇(Xylitol)作为增塑剂,虽然木糖醇的溶解度参数较大,但考虑到它是常用的增塑剂,并且有文献报道能与药物形成氢键作用而起到提高药物溶出的效果^[12],因此本实验也作为增塑剂来使用。

2.2 药物稳定性考察及挤出温度的确定

采用热重分析法(TGA)考察药物的稳定性,见图 1。由图 1 可知,药物的分解温度在 207 °C,挤出温度应控制在分解温度以下。采用差示扫描量热法(DSC)分析药物的熔点,见图 2。由图 2 可知,尼美舒利的熔点在 150 °C 左右,为保证药物能完全熔融,挤出温度一般设在药物熔点附近,因此初步将挤出温度设在 145 °C。

2.3 挤出物的制备

将药物和载体粉末分别过 80 目筛后,按处方

(表 2) 所示称量并置于搅拌机中,搅拌均匀,待挤出机温度升至 145 °C 后,将混合均匀的物理混合物加到双螺杆挤出机中,调节螺杆转速为 $80 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,记录扭矩。混合物挤出后置于干净玻璃板上冷却至室温,粉碎后过 60 目筛备用。

2.4 尼美舒利的含量测定

2.4.1 标准曲线的制备 精密称取尼美舒利对照品 20 mg 于 100 mL 量瓶中,加入 $0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ NaOH}$, 超声脱气使药物溶解完全,定容作为储备液。分别取上述储备液 0.4, 1.0, 2.5, 3.5, 4.5, 5.5, 6.5 mL 于 50 mL 量瓶中,加入 $0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ NaOH}$ 稀释至刻度,在 393 nm 处测定吸光度 A ,将数据进行线性回归,得回归方程为: $c = 22.854A - 0.0713$ ($r = 0.9996$)。

表 1 药物和辅料的溶解度参数和玻璃化转变温度/熔点

Tab. 1 Solubility parameter and T_g/T_m

Drug and adjurant	δ (MPa ^{1/2})	$\Delta\delta$	T_g/T_m /°C
Nimesulide	24.5	150	
PVP-VA	22.7	1.8	103
PVPK30	22.5	2.0	168
PVA-PEG	25.6	1.1	213
PEG6K	20.2	4.3	63
Pluronic-F68	19.6	4.9	55
Xylitol	44.7	20.2	95

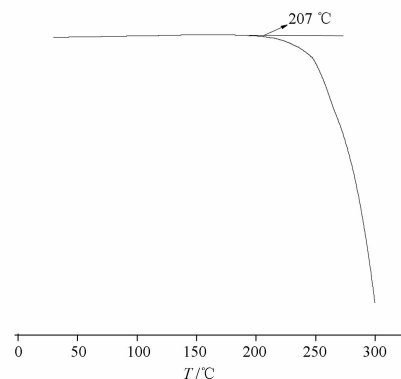


图 1 尼美舒利热重分析结果图

Fig. 1 TGA of nimesulide

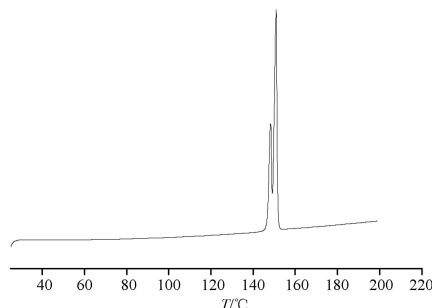


图 2 尼美舒利差示量热扫描分析结果图

Fig. 2 DSC of nimesulide

表2 尼美舒利挤出物制备处方. %

Tab. 2 Formulations of nimesulide solid dispersion. %

Formulations	Nimesulide	PEG6000	Pluronic-F68	Xylitol	PVP-VA	PVPK30	PVA-PEG
F1	10	-	-	-	90	-	-
F2	20	-	-	-	80	-	-
F3	30	-	-	-	70	-	-
F4	40	-	-	-	60	-	-
F5	10	-	-	30	-	60	-
F6	10	-	30	-	-	60	-
F7	10	30	-	-	-	60	-
F8	10	-	-	30	-	-	60
F9	10	-	30	-	-	-	60
F10	10	30	-	-	-	-	60

2.4.2 回收率实验 精密称取尼美舒利对照品及处方量的辅料,用 $0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaOH 配成高、中、低 3 种质量浓度的溶液各 3 份,经 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,测定吸光度,测得药物的平均回收率为 99.02% , $\text{RSD} = 0.71\%$ 。

2.4.3 挤出物含量测定 精密称取约相当于尼美舒利 20 mg 的固体分散体 3 份,置 100 mL 量瓶中,加 $0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaOH 溶解定容,摇匀,过滤,精密量取续滤液,置 50 mL 量瓶,加 $0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaOH 定容,摇匀,测吸光度 A ,由标准曲线方程计算尼美舒利含量,平均含量为 $(98.76 \pm 0.91)\%$ 。

2.5 体外溶出度实验

尼美舒利具有很强的 pH 依赖性,溶出介质的 pH 值对其溶出结果有很大影响,选择合适 pH 值的溶出介质能更加客观的评价所制备的固体分散体。首先配制出 pH 值分别为 5.8、6.8、7.2、7.4、7.6 的磷酸缓冲液 (PBS),用处方 F1 按下述溶出度测定方法筛选溶出介质的 pH 值。

精密称取物理混合物,挤出物粉末各一个口服剂量(含药量约为 50 mg),照《中国药典》2010 年版二部附录 XC 第二法,以磷酸缓冲液(不同 pH 值) 900 mL 为溶出介质,转速为 $60 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,于 2,5,10,15,20,30,45,60 min 时取溶液 6 mL ,并同时补充相同温度,相同体积的溶出介质,经 $0.45 \mu\text{m}$ 的微孔滤膜滤过,取续滤液稀释,在 393 nm 波长处测定吸光度,根据标准曲线方程 ($\rho = 22.854A - 0.0713, r^2 = 0.9996$) 计算药物累计溶出量。

2.6 DSC 分析

液氮保护下进行操作,精密称取一定量的样品置于铝盘中,升温速度为 $10 \text{ }^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$,加热范围为 $25 \sim 200 \text{ }^\circ\text{C}$ 。

2.7 XRD 分析

尼美舒利在物理混合物和挤出物中的分散状态用 XRD 进行观察分析。工作条件:铜靶,管压 40

kV,管流 200 mA ,压片法制片,扫描速度为 $5^\circ \cdot \text{min}^{-1}$,扫描范围 $5^\circ \sim 50^\circ$ 。

2.8 FTIR 分析

红外光谱主要用于分析药物分子和辅料分子之间是否存在相互作用。测试条件:波数范围 $400 \sim 4000 \text{ cm}^{-1}$,KBr 压片。

2.9 扫描电镜观察

电镜检测是为了直接观察固体分散体中尼美舒利的存在状态。测试条件:高压 20 kV ,样品粉末撒于样品盖上喷金。

3 结果与讨论

3.1 热熔挤出结果

3.1.1 热熔挤出物的状态 以 PVP-VA64 为分散载体的处方 F1 ~ F4,热熔挤出过程顺利,挤出物呈光滑玻璃条带状,质脆透明;以 PVPK30 为分散载体的处方 F5 ~ F7,在挤出过程中只有 F5 能以条带状挤出,而 F6 和 F7 均呈现两相分离:药物和增塑剂融为一相呈低黏液流态,而 PVPK30 在挤出温度下仍为固体颗粒状,究其原因,推测是由于增塑剂 PEG6000 和 F68 熔点较低 (63 和 $55 \text{ }^\circ\text{C}$),在挤出温度下黏度较小、导致很快液化而流出,双螺杆的剪切作用大为减弱,不能和仍处于固态的 PVPK30 充分融合;相比较而言,F5 中所选用的增塑剂木糖醇具有相对较高的熔点 ($95 \text{ }^\circ\text{C}$),在挤出温度下具有较高黏度,在高剪切作用下能与 PVPK30 融为一体,故可呈玻璃条带状挤出,质脆透明;以 PVA-PEG 为分散载体的处方 F8 ~ F10,在挤出过程中均不能呈光滑条带状挤出,其中 F9 和 F10 中分别含有 F68 和 PEG6000,挤出状态也缘于相同原因而与 F6 和 F7 相似,呈现出液固两相分离;F8 挤出时呈现颗粒突起的黏结块状,由于 PVA-PEG 具有较高的玻璃化温度 ($213 \text{ }^\circ\text{C}$),不难推测突起的颗粒应是尚未软化的 PVA-PEG。鉴于以上情况,后续工作仅对 F1 ~ F5

的处方进行研究。

3.1.2 药物含量对挤出过程的影响 实验中发现随着药物含量(载药量)的增加,热熔挤出过程中的扭矩逐渐减小见表3,提示尼美舒利药物本身对PVP-VA64有增塑作用。

3.2 溶出实验结果

3.2.1 不同pH值磷酸盐缓冲液介质的筛选 结果见图3。由图3A和图3B的溶出曲线可以看出,在各种pH磷酸盐缓冲液的溶出介质中,挤出物的药物溶出速度均大于物理混合物,且随pH的升高,挤出物与物理混合物的药物溶出度均有明显提高,在pH 7.6介质时,挤出物和物理混合物的药物溶出的区分度变小。而在pH 7.4时,挤出物与物理混合物的药物溶出有较大差异,挤出物在2 min达到67%,10 min达到81%,而物理混合物的药物溶出度分别为13%和32%,1 h时也只有37%,因此,后续实验均采用pH 7.4的磷酸盐缓冲液作为溶出介质。

表3 热熔挤出中药物含量对挤出扭矩的影响

Tab.3 Effect of drug concentration on extrusion torque

Formulations	Drug concentration (% , w/w)	Torque/Ncm
F1	10	27
F2	20	22
F3	30	16
F4	40	15

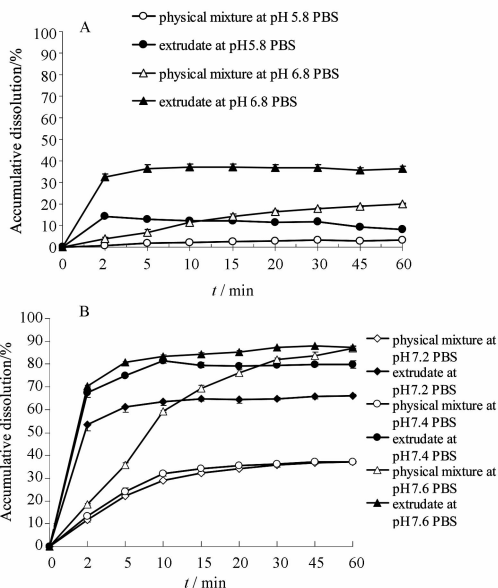


图3 不同pH值磷酸缓冲液中的溶出曲线图. $n=3, \bar{x} \pm s$

A - pH 5.8, 6.8; B - pH 7.2, 7.4, 7.6

Fig.3 Dissolution curves in various pH phosphate buffers. $n=3, \bar{x} \pm s$

A - pH 5.8, 6.8; B - pH 7.2, 7.4, 7.6

3.2.2 不同载药量溶出实验结果 比较不同载药量的溶出,发现挤出物的溶出均优于物理混合物和原料药,且辅料所占比例越大,分散效果越好见图4。以1:9比例的挤出物溶出效果最好,在10 min时达到81%,远远高于其物理混合物(32%)和原料药(4.66%)。但随着载药量的比例增大,溶出效果变差,尤其当载药量达到30%以上时,挤出物的溶出优势明显减弱。

3.2.3 PVP-VA64与PVPK30辅料体系的溶出曲线比较 在相同载药量的情况下,F5挤出物的溶出明显低于F1挤出物,比载药量20%的F2溶出还要差,见图5。一般来说载体的 T_g 越高,药物分子在载体中的分散状态越佳,处方的物理稳定性就越好,但过高的挤出温度将会对药物的化学稳定性造成不利影响。本实验中PVPK30的玻璃化转变温度较高(168℃),需加入增塑剂降低挤出温度,当加入30%木糖醇后,玻璃转变温度降到135℃,可使得热熔挤出在较低温度和较低扭矩下进行,但增塑剂的加入会影响药物在辅料中的分散程度和分散稳定性,容易由高分散的分子态或无定形态变成分散程度较低的聚集体甚至形成结晶,不利于药物的溶出。因此可以说增塑剂应该尽量少加或者不加。

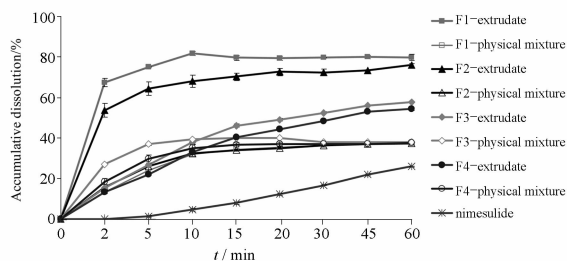


图4 不同载药量下挤出物、物理混合物和原料药的溶出曲线图. $n=3, \bar{x} \pm s$

Fig.4 Dissolution curves with different drug loadings. $n=3, \bar{x} \pm s$

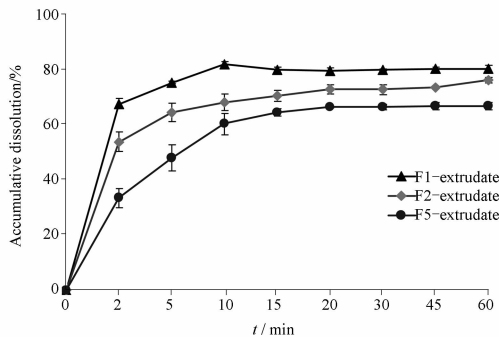


图5 聚维酮和共聚维酮体系的挤出物溶出度比较. $n=3, \bar{x} \pm s$

Fig.5 Dissolution curves with different carriers. $n=3, \bar{x} \pm s$

3.3 DSC 分析结果

尼美舒利原料药、处方 F1、F2、F3、F4 物理混合物、热熔挤出物的 DSC 结果见图 6。尼美舒利在 150 °C 附近有一强一弱两个尖锐吸热峰,提示该药物存在多晶型^[13];PVP-VA64 在 80 °C 附近有平缓的软化吸热峰,不同比例的挤出物中,药物晶体吸热峰均消失,而物理混合物中药物晶体吸热峰也发生左移且变得平缓。DSC 图谱显示尼美舒利和 PVP-VA64 有很好的相容性,这与溶解度参数相近相容原理相符。

处方 F5 的物理混合物、挤出物 DSC 结果见图 7。挤出物中药物晶体峰消失,物理混合物中药物晶体峰也消失,这是因为在缓慢升温过程中药物晶体吸热逐渐融入载体辅料中,但物理混合物的峰型较尖,单位质量的热焓值较大。

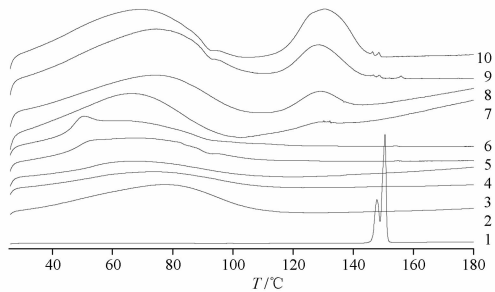


图 6 PVP-VA 体系差示扫描量热曲线图

1 - 尼美舒利; 2 - 共聚维酮; 3 - 挤出物 (F1); 4 - 挤出物 (F2); 5 - 挤出物 (F3); 6 - 挤出物 (F4); 7 - 物理混合物 (F1); 8 - 物理混合物 (F2); 9 - 物理混合物 (F3); 10 - 物理混合物 (F4)

Fig. 6 DSC Curves of nimesulide and PVP-VA system

1 - nimesulide; 2 - PVP-VA; 3 - extrudate (F1); 4 - extrudate (F2); 5 - extrudate (F3); 6 - extrudate (F4); 7 - physical mixture (F1); 8 - physical mixture (F2); 9 - physical mixture (F3); 10 - physical mixture (F4)

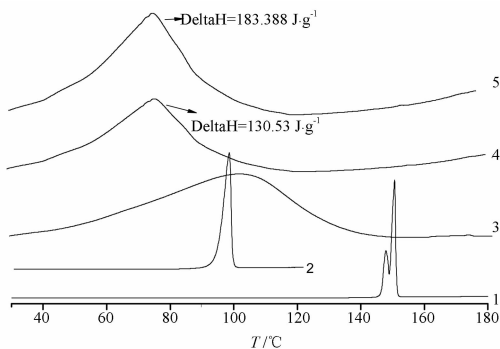


图 7 PVPK30 体系差示扫描量热曲线图

1 - 尼美舒利原料药; 2 - 木糖醇; 3 - 聚乙烯吡咯烷酮; 4 - 挤出物 (F5); 5 - 物理混合物 (F5)

Fig. 7 DSC Curves of nimesulide and PVPK30 system

1 - nimesulide; 2 - xylitol; 3 - PVPK30; 4 - extrudate (F5); 5 - physical mixture (F5)

3.4 XRD 分析结果

处方 F1、F2、F3、F4 的物理混合物中,均保留了尼美舒利原料药的晶体特征吸收峰,而挤出物中尼美舒利的晶体衍射特征峰均消失,说明挤出物中药物是以无定形态分散在载体材料中,溶出度的不同可能是由于药物分散程度的不同所造成,即载药量较高时,无定型药物是以较大的聚集体分散的(图 8)。而处方 F5,不仅物理混合物保留了原料药的晶体特征吸收峰,挤出物中也有原料药的晶体特征吸收峰(图 9),说明挤出物中仍有药物晶体存在,这和 F5 的体外溶出结果以及 DSC 结果相符。

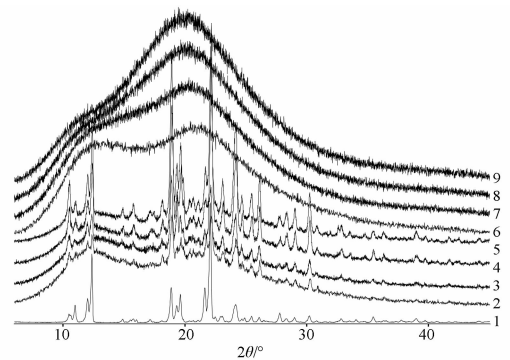


图 8 尼美舒利-共聚维酮体系的 X 射线衍射图

1 - 尼美舒利原料药; 2 - 物理混合物 (F1); 3 - 物理混合物 (F2); 4 - 物理混合物 (F3); 5 - 物理混合物 (F4); 6 - 挤出物 (F1); 7 - 挤出物 (F2); 8 - 挤出物 (F3); 9 - 挤出物 (F4)

Fig. 8 XRD of nimesulide and PVP-VA system

1 - nimesulide; 2 - physical mixture (F1); 3 - physical mixture (F2); 4 - physical mixture (F3); 5 - physical mixture (F4); 6 - extrudate (F1); 7 - extrudate (F2); 8 - extrudate (F3); 9 - extrudate (F4)

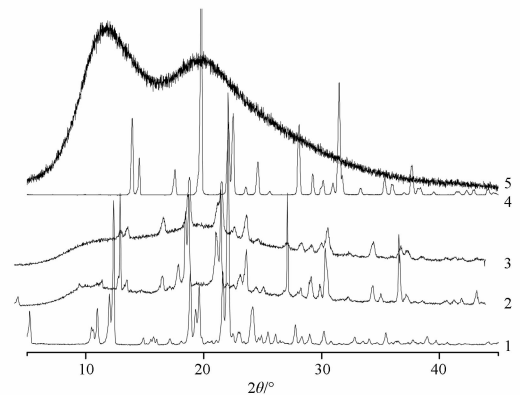


图 9 尼美舒利-聚维酮体系的 X 射线衍射图

1 - 尼美舒利原料药; 2 - 物理混合物 (F5); 3 - 挤出物 (F5); 4 - 木糖醇; 5 - 聚维酮

Fig. 9 XRD of nimesulide and PVPK30 system

1 - nimesulide; 2 - physical mixture (F5); 3 - extrudate (F5); 4 - xylitol; 5 - PVPK30

3.5 FTIR 分析结果

尼美舒利、PVP-VA64、物理混合物、挤出物的红外图谱见图 10。物理混合物的红外吸收图谱为尼美舒利和 PVP-VA64 图谱的简单叠加,尼美舒利在 $3\ 300\ \text{cm}^{-1}$ 处有个 N-H 伸缩振动吸收峰,而挤出物中尼美舒利的 N-H 伸缩振动吸收峰消失,提示在挤出物中尼美舒利的 N-H 键和 PVP-VA64 的 C-O 键可能发生氢键作用,使其伸缩振动受到牵制。

3.6 SEM 观察结果

从 SEM 图片中我们看到尼美舒利是一种棒状晶体,经过热熔挤出后药物和辅料融成一个整体(图 11),晶体全部消失,这与 XRD 中药物晶体峰全部消失的结果相符。

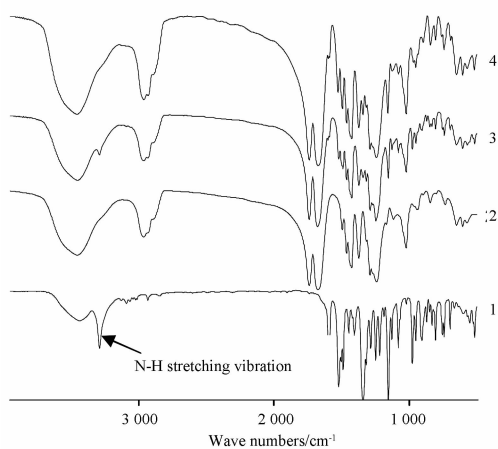


图 10 尼美舒利-共聚维酮体系的红外图谱

1 - 尼美舒利; 2 - 共聚维酮; 3 - 物理混合物(1:9); 4 - 挤出物(1:9)

Fig. 10 FTIR spectra of nimesulide and PVP-VA system

1 - nimesulide; 2 - PVP-VA; 3 - physical mixture(1:9); 4 - extrudates(1:9)

4 结论

在本实验采用的载体体系范围内,通过热熔挤出技术制备的尼美舒利固体分散体中,PVP-VA64 是更为适宜的载体材料。而以 PVPK30 为载体材料、以 30% 木糖醇为增塑剂制备的尼美舒利固体分散体的溶出及分散效果均不及单独应用 PVP-VA64,挤出物中药物仍以晶体状态存在。

不同载药量的尼美舒利-共聚维酮固体分散体,均能增加尼美舒利的溶出速率,且随载体材料比例的增加其溶出速率加快。固体分散体中尼美舒利的晶型完全消失,以无定形态分散在载体材料中。药物本身对体系具有增塑作用,适宜用热熔挤出技术制备固体分散体。

REFERENCES

- [1] LIU Y. Nimesulide[J]. *Prog Pharm Sci*(药学进展), 1989, 13(3): 40.
- [2] LIU B, CAI Y C, WANG P. Preparation of nimesulide solid dispersion and their quality control[J]. *Chin Hosp Pharm J*(中国医院药学杂志), 1999, 19(8): 497-498.
- [3] WANG S H, WANG R X, ZHU L Y. Preparation of β -cyclodextrin complexation of nimesulide[J]. *Chin J Coal Ind Med*(中国煤炭工业医学杂志), 2008, 11(12): 1911-1912.
- [4] MONEGHINI M, ZINGONE G, ZORDI N D. Influence of the microwave technology on the physical-chemical properties of solid dispersion with nimesulide [J]. *Powder Technol*, 2009, 195(3): 259-263.
- [5] BREITENBACH J. Melt extrusion: From process to drug delivery technology[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2002, 54(2):107-117.
- [6] VERRECK G, SIX K, MOOTER G V, et al. Characterization of solid dispersions of itraconazole and hydroxypmpylmethylcellulose prepared by melt extrusion-part I [J]. *Int J Pharm*, 2003, 251(1/2):165-174.
- [7] WANG L, CUI F D, HAYASE T, et al. Preparation and evaluation of solid dispersion for nitrendipine-carbopol and nitrendipine-HPMCP systems using a twin screw extruder [J]. *Chem Pharm Bull*, 2005, 53(10):1240-1245.
- [8] YANG R, TANG X, HUANG H F. A preliminary evaluation of hot melt extrusion technology on improvement of silimarin dissolution [J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2005, 14(11): 1305-1308.
- [9] FORSTER A, HEMPENSTALL J, RADES T. Characterization of glass solutions of poorly water-soluble drugs produced by melt extrusion with hydrophilic amorphous polymers[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2001, 53(3):303-315.
- [10] GREENHALGH D J, WILLIAMSC A C, TIMMINS P, et al. Solubility parameters as predictors of miscibility in solid dispersions[J]. *J Pharm Sci*, 1999, 88(11): 1182-1190.
- [11] GHEBREMESKEL A N, VEMAVARAPU C, LODAYA M. Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: Selection of polymer-surfactant combinations using solubility parameters and testing the processability [J]. *Int J Pharm*, 2007, 328(2): 119-129.
- [12] GUPTA J, NUNES C, VYAS S, et al. Prediction of solubility parameters and miscibility of pharmaceutical compounds by molecular dynamics simulations[J]. *Phys Chem B*, 2011, 115(9): 2014-2023.
- [13] BERGESE P, BONTEMPI E, DEPERO L E, et al. Microstructural investigation of nimesulide-crospovidone composites by X-ray diffraction and thermal analysis[J]. *Composit Sci Technol*, 2003, 63(8): 1197-1201.

(收稿日期:2012-03-21)

图 11 尼美舒利挤出物(1:9)(A),尼美舒利挤出物(2:8)(B)和尼美舒利原料药(C)的扫描电镜图片

Fig. 11 SEM Pictures of extrudates (1:9)(A), (2:8)(B) and pure drug(C)