

美洛昔康固体分散体片的制备及其溶出度研究

毕嘉威, 赵钰萌, 张彤, 刘艳华* (宁夏医科大学药学院, 银川 750004)

摘要: 目的 制备美洛昔康固体分散体片, 并考察其体外溶出度。方法 开展抑晶试验初步筛选载体材料, 采用 X 射线衍射仪 (X-ray diffraction, XRD)、差示扫描量热仪 (differential scanning calorimeter, DSC) 对固体分散体进行表征。通过体内药动学测定, 评价固体分散体的生物利用度改善情况。考察美洛昔康固体分散体片的最佳制备工艺, 并以体外溶出曲线相似因子 f_2 为主要评价指标, 筛选并优化处方中的 pH 调节剂、填充剂、崩解剂、润滑剂和助流剂用量及混料时间。结果 以 Kollidon@VA64 为载体制备的固体分散体有效维持了药物在溶液中的过饱和状态, XRD 和 DSC 结果表明固体分散体中晶体状态的美洛昔康完全转变为非晶态。与原料药相比, 固体分散体显著提高了美洛昔康的溶解度, 峰值血药浓度 (C_{max}) 和相对生物利用度分别提高了 208.09% 和 241.78%。以粉末直接压片法制备的美洛昔康固体分散体片最佳处方及工艺: 美洛昔康固体分散体 35.2%, 乳糖: 微晶纤维素=1:1.5, 枸橼酸钠 9.8%, 交联聚维酮 8%, 硬脂酸镁 0.75%, 二氧化硅 0.8%, 混料时间 5 min。制备的美洛昔康固体分散体片与原研参比制剂在不同 pH 介质中的溶出相似因子 f_2 均>50。结论 采用热熔挤出技术与粉末直接压片法制备了美洛昔康固体分散体片, 提高了美洛昔康的溶出度和生物利用度, 并与原研参比制剂具有相似的溶出行为。

关键词: 美洛昔康; 固体分散体; 溶出; 制备工艺; 片剂

中图分类号: R944.2 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2024)01-0033-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223567

引用本文: 毕嘉威, 赵钰萌, 张彤, 等. 美洛昔康固体分散体片的制备及其溶出度研究[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(1): 33-41.

Preparation of Meloxicam Solid Dispersion Tablets and Study of the Dissolution

BI Jiawei, ZHAO Yumeng, ZHANG Tong, LIU Yanhua* (College of Pharmacy, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare meloxicam solid dispersions tablets, and to investigate their dissolution *in vitro*. **METHODS** Crystal inhibition experiments were carried out to screen the carrier materials, and the solid dispersion was characterized by X-ray diffraction(XRD) and differential scanning calorimeter(DSC). The improved bioavailability of solid dispersions was evaluated through *in vivo* pharmacokinetic studies. The optimum preparation process of meloxicam solid dispersion tablets was investigated, and the *in vitro* dissolution curve similarity factor f_2 was used as the main evaluation index to screen and optimize the dosage of pH regulator, filler, disintegrator, lubricant, flow aid and the mixing time in the prescription. **RESULTS** The solid dispersion prepared with Kollidon@VA64 as carrier effectively maintained the supersaturated state of the drug in solution. The results of XRD and DSC showed that the crystal state of meloxicam in the solid dispersion was completely transformed into amorphous state. Compared with meloxicam, solid dispersions significantly increased the solubility, and its peak blood concentration(C_{max}) and relative bioavailability were increased by 208.09% and 241.78%, respectively. The optimal formulation and process of meloxicam solid dispersion tablets prepared by direct powder pressing method were meloxicam solid dispersion 35.2%, lactose : microcrystalline cellulose =1 : 1.5, sodium citrate 9.8%, crosslinked povidone 8%, magnesium stearate 0.75%, silica 0.8%, and mixing time 5 min. The dissolution similarity factor f_2 of the prepared meloxicam solid dispersion tablets and the original reference preparation in different pH medium was above 50. **CONCLUSION** Meloxicam solid dispersible tablets are prepared by hot melt extrusion and powder pressing method. The dissolution and bioavailability of meloxicam are improved, and the dissolution behavior of meloxicam is similar to that of the original reference preparation.

KEYWORDS: meloxicam; solid dispersion; dissolution; preparation procedure; tablets

美洛昔康作为最有效的非甾体抗炎药之一, 是一种用于治疗骨关节炎、类风湿性关节炎和其他肌肉骨骼疾病的环氧酶-2 抑制剂, 对环氧酶-1 抑制作用弱, 因此消化系统等不良反应少^[1]。美洛

昔康是典型的低溶解、高渗透性的 BCS II 类药物。因其水难溶性, 口服后在体内溶出困难, 不易被机体吸收, 导致口服生物利用度低, 严重影响了美洛昔康口服固体制剂的临床疗效。因此提

基金项目: 宁夏回族自治区重点研发计划项目 (2021BEG02039)

作者简介: 毕嘉威, 男, 硕士生 E-mail: 1499617263@qq.com

*通信作者: 刘艳华, 女, 博士, 教授 E-mail: lyanhua1214@126.com

高美洛昔康的溶解度和溶出度,对改善美洛昔康的生物利用度具有重要的意义。

无定形固体分散体技术是改善药物溶出行为差异和生物利用度限制的一种工业可行的方法,其制备方法包括熔融法、研磨法、溶剂法、熔融-溶剂法、热熔挤出技术^[2]。热熔挤出技术是将药物和聚合物载体在熔融状态下混匀,经过旋转螺杆推动通过一定的孔筛挤出,挤出物在室温中迅速固化,无需溶剂参与,可持续操作,操作步骤少,可以很好地实现工业化大生产^[3]。热熔挤出温度通常高于药物的熔点,以确保药物完全熔化并均匀分散在载体材料中,然而,对于高熔点且热不稳定药物来说,使用热熔挤出技术是一个巨大的挑战。通常采用一些策略克服这一难题,即在挤压过程中抑制加工条件,同时仍然保持非晶态的固体分散体。当药物与聚合物存在强烈相互作用时(例如氢键),聚合物可以将药物溶解在其熔点以下。美洛昔康属于热不稳定的高熔点药物,其在熔化时会迅速氧化降解,因此制备过程中载体选择与温度设定尤为重要^[4]。目前原研美洛昔康片为 Boehringer Ingelheim international GmbH 厂家生产的 MOBIC(每片 180 mg),其生产工艺采用湿法制粒压片。制粒压片法是传统、基本的片剂制备方法,缺点在于制备工序步骤多,对不耐湿热药物的稳定性影响较大。随着优良辅料和先进压片机的出现,粉末直接压片法得到了越来越多的关注,该方法具有工序少、工艺简单,省时节能的突出优点。此外,将原料药制成固体分散体,可显著提高粉体的流动性和可压性,克服了粉末直压技术中需要使用大量的直压型辅料组合来改善原料药的流动性和可压性这一缺陷,有利于直接压片^[5]。

本研究采用热熔挤出技术与粉末直接压片相结合的方法,以固体分散体作为制剂中间体,进一步制备了美洛昔康固体分散体片剂。同时深度剖析原研参比制剂 MOBIC(每片 180 mg)处方及制备工艺,采用相似因子法比较自制制剂与原研参比制剂溶出曲线的相似性,开展美洛昔康固体分散体片的处方筛选与工艺优化,并进行质量评价。

1 仪器与试药

DE-16 热熔挤出机(深圳信宜特科技有限公司);BSA223S-CW 型电子分析天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司);ZKT-7F 真空脱气仪(天津

市天大天发科技有限公司);RC12AD 型智能药物溶出仪(天津天大天发科技有限公司);D8 Advance 型 X 射线衍射仪(X-ray diffraction, XRD);DSC-3 差示扫描量热仪(differential scanning calorimeter, DCS)(瑞士梅特勒公司)。

美洛昔康原料药(宁夏康亚药业有限公司,批号:20200222;含量:99%);美洛昔康对照品(批号:100679-201903;规格:100 mg;含量:99.9%);吡咯昔康对照品(批号:100177-201704;含量:99.9%)均购自中国食品药品检定研究院;Kollidon@VA64(安徽山河药用辅料有限公司,批号:150601);微晶纤维素(SH-E50,批号:170441);乳糖(批号:170715)、交联聚维酮(批号:170421)均购自安徽山河药用辅料有限公司;硬脂酸镁(天津市光复精细化工研究所,批号:0002201989);水为纯化水。

健康 SD 大鼠(SPF 级)18 只,♂,体质量 180~220 g,购自宁夏医科大学实验动物中心,动物生产许可证号:SCXK(宁)2022-0012。所有涉及大鼠的操作均按照《实验动物福利伦理使用指南》及相关中国法律法规的要求进行,并经宁夏医科大学实验动物中心福利伦理委员会批准。

2 方法与结果

2.1 美洛昔康原料药热分析

将粉末状美洛昔康密封在铝锅中,并在 25~300 °C 内以 10 °C·min⁻¹ 的恒定速率加热,使用 DSC 获得它们的热谱图,其结果见图 1A^[6]。结果表明,美洛昔康的热稳定性高达 254.59 °C,熔化形成一个尖锐的吸热峰,峰值出现在 259.18 °C,并在熔化后迅速氧化形成一个放热峰。表明美洛昔康存在热不稳定现象,所以在热熔挤出过程中,温度设定尤为重要。热熔挤出过程中,熔融相是通过高温和螺杆混合的方式产生的。首先通过加热到高于聚合物载体玻璃化转变温度(T_g)得到熔融聚合物,如果药物和聚合物是可混溶的,并且进行了充分混合,那么分散的结晶药物颗粒会溶解到聚合物中,产生由药物和聚合物组成的单相、均匀的黏性液体,然后通过模具挤压、冷却并进行下游加工^[7]。

2.2 美洛昔康固体分散体制备

称取聚合物载体至表面皿中,真空干燥箱 40 °C 干燥 12 h,去除载体中水分。之后按处方比例 1:7 称取适量的美洛昔康和干燥后的聚合物载

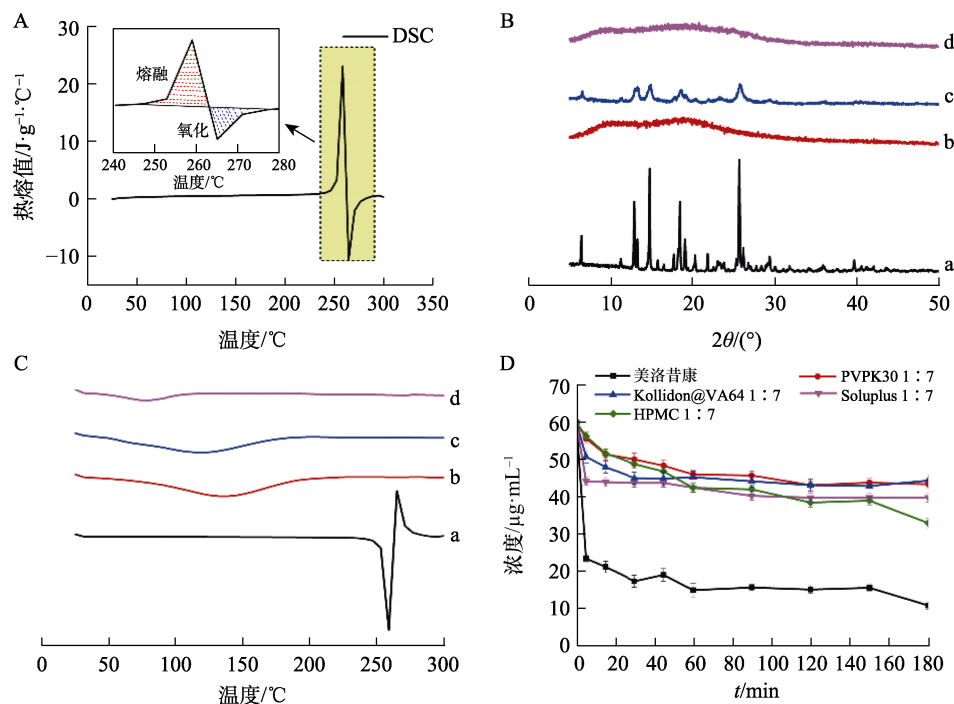


图1 美洛昔康原料药及其固体分散体的相关表征

A-美洛昔康原料药的热分析图谱；B-结晶曲线受聚合物载体的影响；C-美洛昔康固体分散体的 XRD 图谱；D-美洛昔康固体分散体的 DSC 图谱。a-美洛昔康原料药；b-Kollidon@VA64；c-物理混合物；d-固体分散体。

Fig. 1 Characterization of meloxicam API and its solid dispersions

A-thermal analysis patterns of meloxicam API; B-crystallization inhibition with polymer carrier of meloxicam; C-XRD patterns of meloxicam solid dispersion; D-DSC patterns of meloxicam solid dispersion. a-meloxicam API; b-Kollidon@VA64; c-physical mixture; d-solid dispersion.

体，等量递加充分混合。设定热熔挤出机各阶段温度分别为 150，160，160，160，160 °C，预热之后加入物料，挤出产物通过小型粉碎机粉碎，过 100 目筛，干燥保存备用。

2.3 聚合物载体抑晶试验

精密称取美洛昔康原料药溶解于一定量的 1,4 二氧六环溶液中，摇匀，制成浓度为 $6 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的美洛昔康溶液，备用。分别量取 5 mL 美洛昔康-1,4 二氧六环溶液缓慢滴入 500 mL 不含聚合物和分别含有 PVPK30、Kollidon@VA64、Soluplus 和 HPMC(约 210 mg) 的 pH 4.5 磷酸盐缓冲介质中，平行 3 份；水浴温度为 $(37 \pm 5)^\circ\text{C}$ ，转速 $150 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ，在 5，15，30，45，60，90，120，150，180 min 进行实时取样，取样量为 5 mL，不补液。将样品经 $0.45 \mu\text{m}$ 滤膜过滤后在 362 nm 下测定吸光度，试验中美洛昔康与 PVPK30、Kollidon@VA64、Soluplus、HPMC 加入比例均为 1 : 7，聚合物预先加入缓冲介质中作为比较，不含任何聚合物介质作为对照，结果见图 1D。

结果表明，美洛昔康在无聚合物存在的溶液中浓度迅速下降，在美洛昔康-1,4 二氧六环溶液加

入 5 min 后，无聚合物介质中美洛昔康浓度已经下降为 $23.38 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，在 60 min 时基本达到平衡。而美洛昔康-1,4 二氧六环溶液加入到分别含有 4 种聚合物的介质中，结果表明，4 种聚合物在前期均能够减慢或抑制美洛昔康沉淀。难溶性药物制备成无定型固体分散体，可使药物在溶液达到过饱和状态，溶解度迅速增加；聚合物载体存在情况下，对美洛昔康原料药的结晶有明显的抑制作用，有效维持了药物在溶液中长时间的高溶解度^[8]。但因 PVPK30 具备高黏性特质以及美洛昔康的热不稳定特性，故在热熔挤出过程中不易制备固体分散体，所以选择 Kollidon@VA64 作为固体分散体制备的最优载体。

2.4 美洛昔康固体分散体的表征

2.4.1 固体分散体的晶体状态表征 采用 D8 ADVANCEX 射线衍射仪对原料药、Kollidon@VA64、物理混合物和固体分散体进行表征。将测试样品包装到 0.5 mm 深的样品盘中。样品以 $1^\circ \cdot \text{min}^{-1}$ 的扫描速度在 $5^\circ \sim 50^\circ$ 内进行分析，步长为 0.02° ，步进时间为 1 s，在 40 kV 和 60 mA 下收集，其结果见图 1B。结果表明美洛昔康原料药

在 12.9°, 15.0°, 18.6° 和 25.8° 处出现尖锐的晶体衍射, 分别对应美洛昔康稳定的 4 种亚晶型^[9]。Kollidon@ VA64 在 5°~50°(2 θ) 间显示较弱的波动, 因其本身为无定型状态而没有结晶衍射峰。在物理混合物中, 既显示了载体较弱的波动, 又显示了药物产生的特征性衍射峰, 说明物理混合物中的药物仍以晶体状态存在。固体分散体中, 药物的特征峰消失, 表明药物以非晶状态分散于固体分散体中, 可能是药物与载体间存在相互作用, 导致药物的结晶度降低。

2.4.2 固体分散体的热力学状态表征 将粉末状美洛昔康、Kollidon@VA64、物理混合物和固体分散体 (3~5 mg) 密封在铝锅中, 并在 25~300 °C 内以 10 °C·min⁻¹ 的恒定速率加热, 使用 DSC 获得它们的热谱图, 其结果见图 1C。Kollidon@VA64 热谱图中出现的吸热峰开始时的温度与其理论 T_g 很接近, 该吸热峰可代表其玻璃化转变过程。物理混合物中美洛昔康的熔点峰消失, 只显示载体的熔点峰, 可能是当温度超过 Kollidon@VA64 的玻璃化转变温度时, 美洛昔康溶于 Kollidon@VA64 所形成的熔融液中而全部以液态形式存在, 载体吸热峰向较低温度移动; 固体分散体中 Kollidon@VA64 的吸热峰进一步向较

低温度移动, 表明美洛昔康以分子状态溶解在熔融 Kollidon@VA64 中, 并形成了低共溶混合物, 其晶型状态发生改变, 转变为无定形态, 体现出美洛昔康与载体具有良好的混溶性, 这种情况与 XRD 结果相对应。相比于热力学稳定的晶体形式美洛昔康原料药, 固体分散体中无定型的美洛昔康处于一个更高的能量状态, 这也是其溶解度和溶解速率提高的关键因素^[10]。

2.5 体外溶出度测定方法

参照中国药典 2020 年版二部溶出度与释放度测定法测定, 美洛昔康紫外扫描图谱显示其在 362 nm 处出现最大吸收, 且附近无杂质峰干扰, 聚合物载体及片剂辅料在 362 nm 下无吸收或吸收较小可以忽略, 选用 362 nm 作为紫外分光光度法的美洛昔康测定波长。溶出介质体积为 900 mL, 桨转速为 50 r·min⁻¹, 介质温度为 (37±0.5) °C, 分别取美洛昔康、物理混合物和固体分散体, 置于溶出杯中, 分别于 5, 15, 30, 45, 60, 90, 120 min 取样, 每次取样 10 mL (同时补加等体积同温介质), 经 0.45 μ m 滤膜过滤后在 362 nm 下测定吸光度, 计算浓度及溶出度, 分别比较各物质在 pH 1.2 盐酸和 pH 4.5, pH 6.0, pH 6.8, pH 7.4 磷酸盐缓冲液及水中的溶出行为, 溶出曲线见图 2。

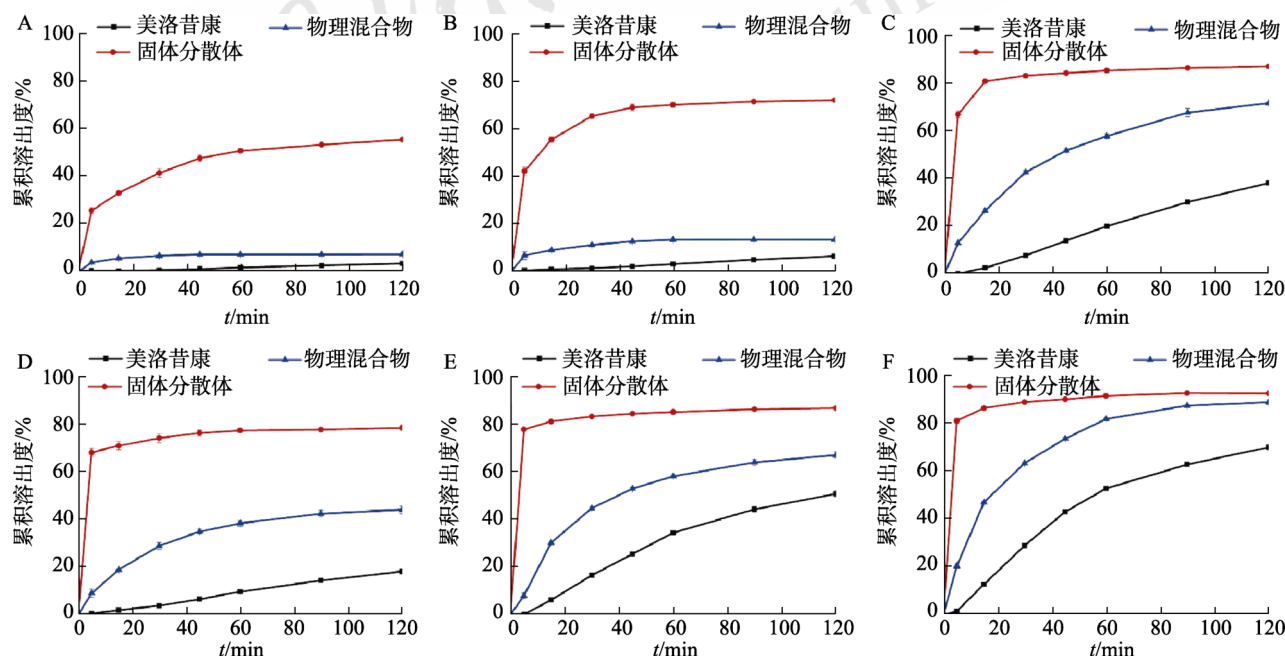


图 2 美洛昔康原料药、物理混合物、固体分散体在不同 pH 介质中的溶出度曲线
A-pH 1.2 盐酸溶液; B-pH 4.5 磷酸盐缓冲液; C-pH 6.0 磷酸盐缓冲液; D-水; E-pH 6.8 磷酸盐缓冲液; F-pH 7.4 磷酸盐缓冲液。

Fig. 2 Dissolution curves of meloxicam, physical mixtures and solid dispersions in different pH media
A-pH 1.2 hydraulic acid; B-pH 4.5 phosphate buffer solution; C-pH 6.0 phosphate buffer solution; D-water; E-pH 6.8 phosphate buffer solution; F-pH 7.4 phosphate buffer solution.

结果表明,相比于原料药,物理混合物和固体分散体均可以提高美洛昔康的溶出速率和溶出度,而固体分散体相较于物理混合物更加显著。分析原因为固体分散体中美洛昔康以无定型形式存在于载体中,溶出过程将不需要额外的动力去克服晶格能。由于药物是被包裹在水溶性载体之中,因此可被溶出介质充分润湿,且 Kollidon@VA64 与美洛昔康之间存在氢键相互作用力,可进一步提高药物的溶解速率。同时载体对介质的表面张力有降低作用,具有一定的增溶作用,这也是物理混合物溶出度高于原料药的主要原因。

2.6 体内药动学研究

2.6.1 给药方案及血浆样品采集 取健康 SD 雄性大鼠 18 只,随机分为原料药组、物理混合物组和固体分散体组,每组 6 只,给药前禁食 ≥ 12 h,自由饮水,将美洛昔康、物理混合物和固体分散体分别加入 1.5 mL 0.5% CMC-Na 水溶液制成混悬液,剂量为 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,进行单次、单剂量给药实验^[11]。给药后,分别于 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 8, 12, 24, 36, 48 h 眼眶取血,并转移到含有肝素的离心管中,于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $2842\times g$ 离心 5 min,取上层血清,于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中冷冻备用。

2.6.2 血浆样品的处理 取血浆样品 30 μL ,置于 1.5 mL 离心管中,加入内标溶液(吡罗昔康, $60\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)和 140 μL 乙腈,涡旋混合 3 min, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $2842\times g$ 离心 10 min,重复 3 次,取上清液,待测^[12]。

2.6.3 色谱条件^[13] 色谱柱: Diamonsil C_{18} 色谱分析柱 ($250\text{ mm}\times 4.6\text{ mm}$, $5\text{ }\mu\text{m}$); 流动相: 乙腈-0.1% 磷酸水溶液 (65 : 35); 流速: $1.0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$; 检测波长: 362 nm; 柱温: $30\text{ }^{\circ}\text{C}$; 进样量: 20 μL ; 采集时间: 8 min。

2.6.4 数据处理 由所得数据经计算血药浓度,统计分析采用 DAS2.0 软件,计算药动学参数,所有数值均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验进行统计分析。

2.6.5 药动学分析 血药浓度-时间曲线见图 3, DSA 软件处理得到的药动学参数见表 1。结果表明固体分散体的药时曲线远远高于物理混合物和美洛昔康原料药,且都呈现单峰现象。与美洛昔康原料药相比,物理混合物的半衰期没有太大差异,固体分散体的半衰期延后约 2 h。相比原料药,物理混合物和固体分散体的 C_{max} 分别提高到 1.55 倍和 3.08 倍,物理混合物的 AUC 提高到

1.77 倍,而固体分散体提高到 3.41 倍,物理混合物的血药浓度达峰时间和美洛昔康原料药保持一致,但是固体分散体提前了 2.5 h。分析原因为固体分散体中美洛昔康为无定型状态,其在体液内迅速溶出达到过饱和状态,且处方中加入的聚合物载体是一种亲水性聚合物,能够与药物作用形成氢键,可作为结晶抑制剂,使得热力学不稳定的过饱和状态也在尽可能长的时间内维持,促进了药物的吸收,为药物吸收入血提供较长的时间窗,有效提高了生物利用度。

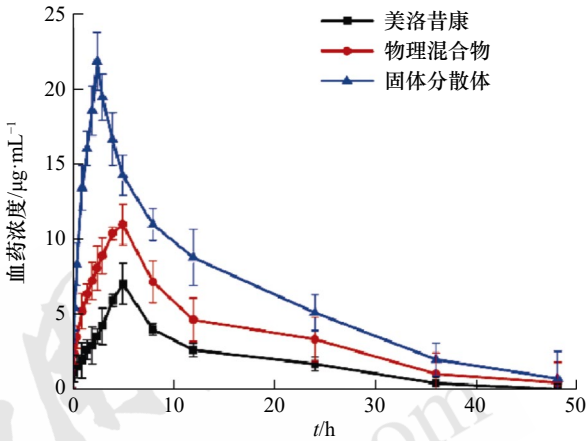


图 3 美洛昔康原料药、物理混合物和固体分散体在大鼠体内的血药浓度-时间曲线 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Fig. 3 Plasma concentration-time curves for meloxicam, physical mixtures and solid dispersions($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

表 1 美洛昔康原料药、物理混合物和固体分散体的主要药动学参数 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Tab. 1 Main pharmacokinetic parameters for meloxicam, physical mixtures and solid dispersions($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

参数	原料药	物理混合物	固体分散体
$T_{1/2}/\text{h}$	11.36 ± 1.34	11.75 ± 1.07	13.65 ± 1.01
$C_{\text{max}}/\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	7.11 ± 0.86	11.06 ± 0.65	$21.93\pm 0.70^{1)}$
$\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$	94.07 ± 4.35	167.10 ± 8.91	$320.70\pm 5.75^{1)}$
T_{max}/h	5.00 ± 0.07	5.00 ± 0.9	$2.50\pm 0.11^{1)}$

注: 与美洛昔康原料药相比, ¹⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with the meloxicam API, ¹⁾ $P<0.01$.

2.7 美洛昔康固体分散体片剂制备

2.7.1 美洛昔康原研参比制剂相关信息 依据《普通口服制剂选择和确定指导原则》和《仿制药原研参比制剂目录》,确定上市原研制剂 MOBIC(每片 180 mg)为参比制剂,其生产厂家为 Boehringer Ingelheim international GmbH,批号为 D5708,呈淡黄色,平均片重为 180 mg,片剂硬度为 5.5~6.5 kg,剂型规格为片剂,7.5 mg,对于

同一适应证的用法用量与国内接近,符合原研参比制剂选择原则。

2.7.2 固体分散体片剂制备方法筛选 本研究通过湿法制粒压片法和粉末直接压片法制备美洛昔康固体分散体,筛选最优制备工艺。

湿法制粒压片法:取处方量下美洛昔康固体分散体和辅料,混合后过 80 目筛网,充分混匀后加入适量的黏合剂,制软材后过 24 目筛制粒,于 50 ℃ 烘箱中干燥 24 h,12 目筛整粒。最后加入处方量的硬脂酸镁混合均匀,于压片机压片,控制片剂硬度为 5.5~6.5 kg,制备片质量为 180 mg 的片剂(每片含 7.5 mg),即得。

粉末直接压片法:取处方量下美洛昔康固体分散体和辅料,混匀后过 80 目筛,于压片机压片,控制片剂硬度为 5.5~6.5 kg,制备片重为 180 mg 的片剂(每片含 7.5 mg),即得。

本实验采用湿法制粒压片的方法进行固体分散体片剂制备时,选用不同种类的黏合剂,都会导致黏性过大,不易制粒,见表 2。分析原因是固体分散体以 Kollidon®VA64 作为聚合物载体,其本身存在一定黏性特质,导致软材制备过程中接触溶液使得黏性过大,制粒困难。另一方面,固体分散体制备方法选用热熔挤出技术,该技术因无需溶剂参与,工艺简单,可实现工业化生产而被广泛使用。而直接压片法省去了制粒步骤,因而具有工序少、工艺简单、省时节能的优点,且将原料药制成固体分散体,显著提高了粉体的流动性和可压性,2 种方法结合可进一步扩大优势。综上所述,选择粉末直接压片法作为美洛昔康固体分散体片剂制备方法。

表 2 黏合剂种类筛选
Tab. 2 Screening of adhesives

黏合剂种类	制软材及制粒情况
5%的PVPK30水溶液	黏性过大,不易制粒
超纯水	黏性过大,不易制粒
70%乙醇-水溶液	黏性过大,不易制粒
无水乙醇	黏性过大,不易制粒

2.7.3 固体分散体片剂处方筛选 根据美洛昔康原研参比制剂处方组成,以美洛昔康固体分散体为中间体制备片剂。以溶出相似因子 f_2 为指标,通过单因素试验考察崩解剂、填充剂、pH 调节剂、润滑剂和助流剂的用量以及混料时间对美洛昔康固体分散体片溶出特性的影响,筛选最佳处

方工艺。溶出相似因子 f_2 计算见公式(1)。

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\} \quad (1)$$

n 为采样时间点数, R_i 为原研参比制剂在时间 t 时溶出度值, T_i 为自制制剂在时间 t 时溶出度值。 f_2 越接近 100, 溶出曲线相似度越高, 一般认为, 当 $f_2 \geq 50$ 时, 溶出曲线具有相似性^[14]。

枸橼酸钠含量测定:依据中国药典 2020 年版四部通则,取本品约 80 mg,精密称定,加冰醋酸 30 mL,加热溶解后,放冷,加醋酐 10 mL,照电位滴定法(通则 0701),用高氯酸滴定液(0.1 mol·L⁻¹)滴定,并将滴定的结果用空白试验校正。每 1 mL 高氯酸滴定液(0.1 mol·L⁻¹)相当于 8.602 mg 的 C₆H₅Na₃O₇。照公式计算枸橼酸钠含量,结果见表 3。由枸橼酸钠含量测定结果可知,枸橼酸钠约占制剂处方量的 9.8%。枸橼酸钠含量计算见公式(2),其中, S 表示试样的质量(g)。

$$\begin{aligned} \text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{Na}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}(\%) &= \\ \frac{C_{\text{HClO}_4} (V_{\text{HClO}_4} - V_{\text{空}}) M_{\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{Na}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}}}{3 \times S \times 1000} \times 100\% \quad (2) \\ M_{\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{Na}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}} &= 294.12 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1} \end{aligned}$$

表 3 原研参比制剂枸橼酸钠含量测定
Tab. 3 Determination of sodium citrate in reference preparation

样品名称	高氯酸滴定液消耗量/mL	冰醋酸/mL	枸橼酸钠含量/%
空白试验	0.3	—	—
枸橼酸钠对照品	8.3	8.0	98.1
原研参比制剂1	1.2	0.9	11.0
原研参比制剂2	1.1	0.8	10.0
原研参比制剂3	1.0	0.7	8.5

填充剂用量筛选:选择美洛昔康固体分散体,对填充剂乳糖和 MCC 比例进行筛选。分别制备了乳糖和 MCC 比例为 1:1, 1:1.5, 1:2 和 1:2.5 的片剂,并考察了在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的溶出度,采用相似因子法比较其与原研参比制剂溶出曲线相似性^[15],结果见图 4A。结果表明,乳糖:MCC=1:1.5 的处方下,片剂前期崩解更快,后段溶出高于原研药。其他填充剂比例下片剂前期崩解受限,且最终溶出低于原研药。结合 f_2 结果,选择填充剂为乳糖:MCC=1:1.5。

崩解剂用量筛选:根据前面结果,对崩解剂

交联聚维酮用量进行筛选。交联聚维酮为超级崩解剂，常用量一般为 0.5%~10%。分别制备了交联聚维酮用量为 4%，5%，6% 和 7% 的片剂，采用相似因子法比较其与原研参比制剂溶出曲线相似性。结果见图 4B。结果表明，随着崩解剂用量的增加，片剂在前期溶出越来越快，且对应的后段溶出也高于原研药^[16]。当处方中崩解剂用量达到 8% 时，可能受到填充剂减少的影响，使得片剂后段溶出降低，该处方下的 f_2 也最大，最终选用崩解剂交联聚维酮用量为 8%。

润滑剂用量筛选：根据前面结果，进一步对润滑剂硬脂酸镁用量进行筛选。分别制备了硬脂酸镁用量为 0.5%，0.75%，1%，1.25% 和 1.5% 的片剂，采用相似因子法比较其与原研参比制剂溶出曲线相似性，结果见图 4C。由溶出结果可知，硬脂酸用量过大或过小都会导致前段溶出比原研药更快，而后段溶出偏小。结合溶出曲线和溶出曲线相似因子，最终选定润滑剂硬脂酸镁用量为 0.75%。

助流剂用量筛选：根据前面结果，进一步对助流剂二氧化硅用量进行筛选。二氧化硅助流作用好，在药物制剂中助流剂常与润滑剂配合使

用，但二氧化硅会干扰硬脂酸镁的润滑作用，使其润滑效果降低。分别制备了二氧化硅用量为 0.1%，0.25%，0.5% 和 0.8% 的片剂，采用相似因子法比较其与原研参比制剂溶出曲线相似性。结果见图 4D。由溶出结果可知，二氧化硅用量影响了药物的溶出，二氧化硅用量为 0.8% 的自制片在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液下的 f_2 最高，为 99.08，最终选定二氧化硅用量为 0.8%。

混料时间的筛选：各辅料与主药的混合时间也会影响药物的释放。制备混料时间为 3，5，10 min 3 种处方工艺自制片，采用相似因子法比较其与原研参比制剂溶出曲线相似性，结果见图 4E。由溶出结果可知，混料时间在一定程度上影响药物溶出，混料 5，10 min 的自制片在 2 h 累积溶出度高度接近于原研参比制剂， f_2 达到 99。但硬脂酸镁混合时间过长会导致最终片剂溶出不好，因硬脂酸镁本身具有强大的疏水性，经过长时间混合后，会均匀包裹在物料外边，水分不易进入到片剂内导致溶出度下降。从润滑机制上解读，硬脂酸镁只需要分散在物料表面即可起到润滑效果，最终优选混料时间 5 min。

综上所述，最优处方工艺：美洛昔康固体分

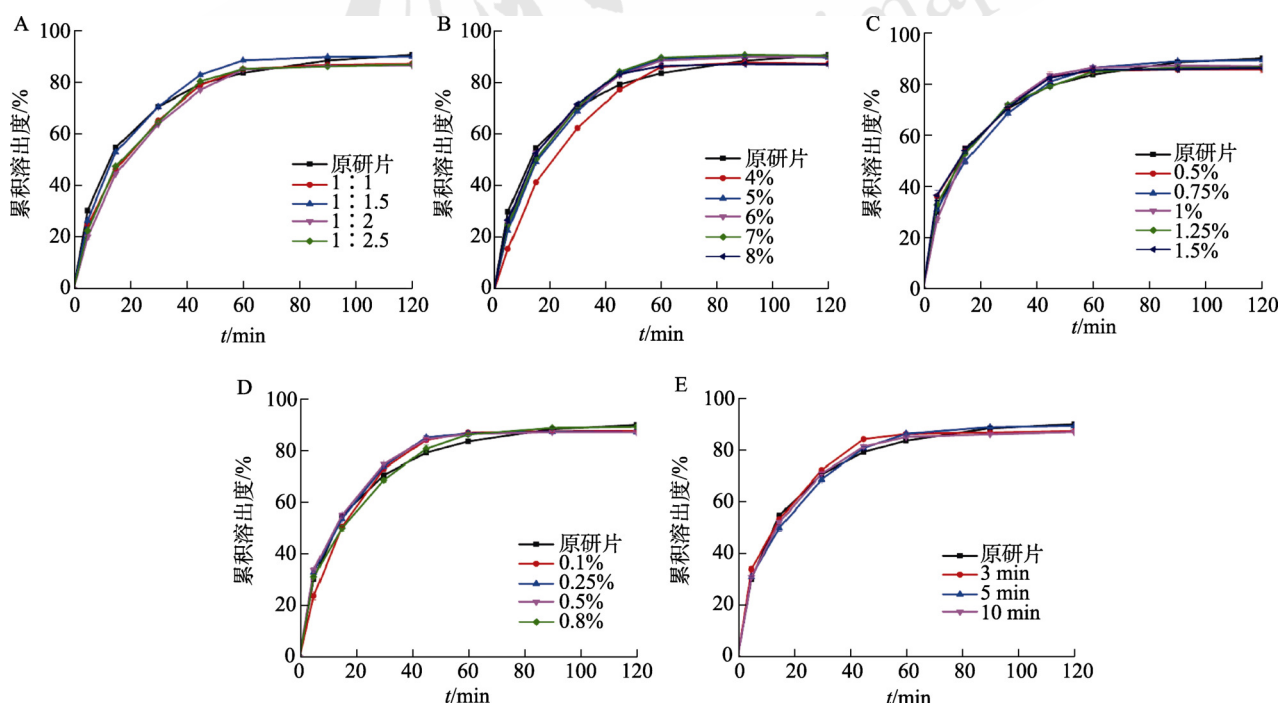


图 4 美洛昔康固体分散体片在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的溶出度曲线
A-乳糖：MCC；B-崩解剂用量；C-硬脂酸镁用量；D-二氧化硅用量；E-混料时间。

Fig. 4 Dissolution curve of meloxicam solid dispersion tablets in pH 6.8 phosphate buffer
A-lactose : MCC; B-amount of disintegrant; C-amount of magnesium stearate; D-amount of silica; E-mixing time.

散体为 35.2%，枸橼酸钠为 9.8%，乳糖：微晶纤维素为 1：1.5，交联聚维酮为 8%，硬脂酸镁为 0.75%，二氧化硅为 0.8%，混料时间 5 min。

2.7.4 片剂在不同介质中的溶出度测定 按照最优处方工艺制备原料药片，参照体外溶出度测定方法，考察市售原研片 MOBIC、原料药片、固体分散体片在 pH 1.2 盐酸溶液，pH 4.5、pH 6.0、pH 6.8、pH 7.4 磷酸盐缓冲液和水介质下的溶出度，计算累积溶出度并绘制溶出曲线，结果见图 5。结果表明，和原料药片相比，美洛昔康固体分散体片在不同 pH 介质中溶出度均有提高，且与原研片具有更相似的溶出行为，在不同 pH 介质中 f_2 均 > 50。

3 讨论

热熔挤出技术是工业上制备固体分散体的主要技术之一，其主要缺点是对药物的热暴露，这对于熔点高 (>200 °C) 的热不稳定药物存在相当大的挑战。因需要较高加工温度，这可能导致原料药、聚合物或两者的降解。本研究采用 Kollidon® VA64 作为聚合物载体，它与药物具有良好的氢键相互作用力，聚合物可以将药物溶解在其熔点以下。同时，在热熔挤出前期，通过真空干燥去除聚合物载体中的水分，最大程度降低

美洛昔康在高温条件下因酰胺水解造成的损失。

辅料的影响对制剂的质量至关重要，甚至会影响药物在体内的吸收，因此确定美洛昔康参比制剂 MOBIC 中各组分用量是进行美洛昔康自制制剂处方筛选的关键。相比于主成分的定量，制剂中其他辅料或主成分的干扰使得辅料的定量具有更大的挑战性，本研究采用电位滴定法测定处方中枸橼酸钠的含量。交联聚维酮作为“超级崩解剂”，在水中迅速表现出毛细管作用和优异的水化能力，崩解性能十分优越。填充剂乳糖制得的片剂表面光洁，性质稳定可与大多数药物配伍，微晶纤维素由多孔微粒组成，具有较强的结合力。两者均具有良好的可压性，可用作粉末直接压片。

本研究最终采用热熔挤出技术与粉末直接压片法相结合的工艺成功制备了美洛昔康固体分散体片，工序简单，省时节能，可进一步扩大产业优势。固体分散体提高了美洛昔康的溶解度与口服生物利用度，晶体状态及热力学状态表征结果表明，美洛昔康以非晶状态分散于固体分散体中，且两者之间存在一定的氢键相互作用，药物与载体具有良好的混溶性。通过深度剖析原研参比制剂，本研究制备得到了与原研参比制剂溶出

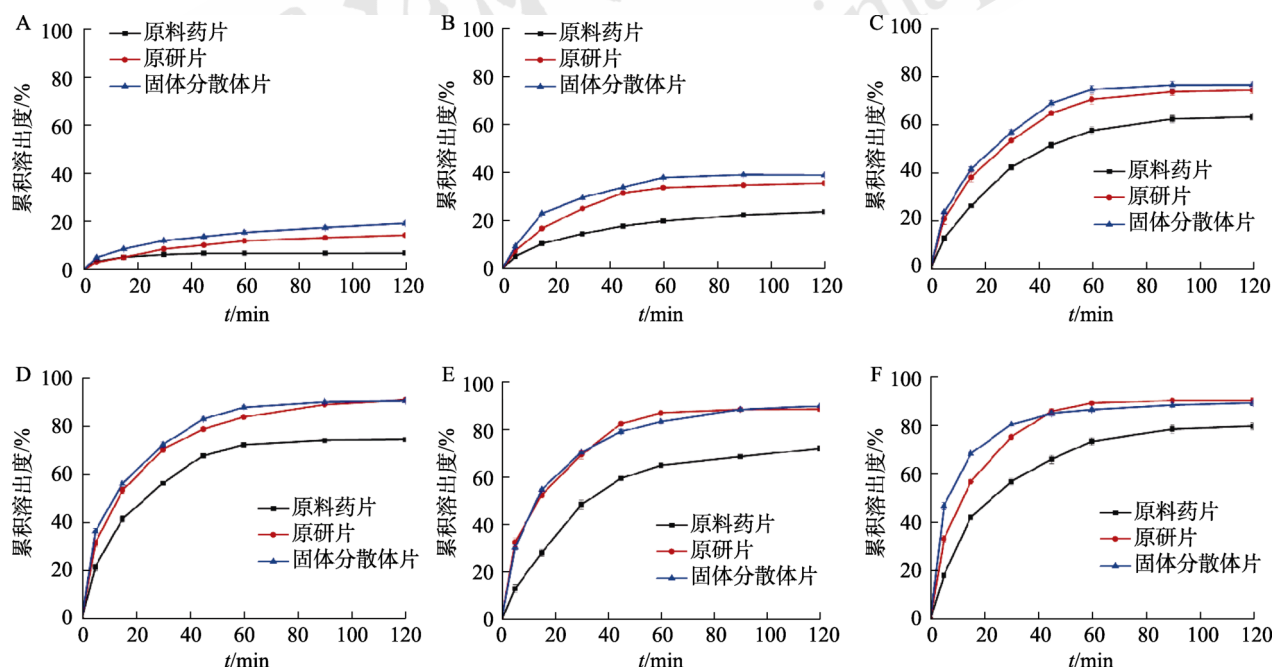


图 5 美洛昔康原料药、MOBIC 和固体分散体片在不同 pH 介质中的溶出度曲线
A-pH 1.2 盐酸溶液；B-pH 4.5 磷酸盐缓冲液；C-pH 6.0 磷酸盐缓冲液；D-水；E-pH 6.8 磷酸盐缓冲液；F-pH 7.4 磷酸盐缓冲液。

Fig. 5 Dissolution curves of meloxicam API, MOBIC, and solid dispersions tablets in different pH media
A-pH 1.2 hydraulic acid; B-pH 4.5 phosphate buffer solution; C-pH 6.0 phosphate buffer solution; D-water; E-pH 6.8 phosphate buffer solution; F-pH 7.4 phosphate buffer solution.

曲线基本一致的美洛昔康固体分散体片,对相关厂家的工艺改进有一定指导意义。

REFERENCES

- [1] BERKOWITZ R D, MACK R J, MCCALLUM S W. Meloxicam for intravenous use: Review of its clinical efficacy and safety for management of postoperative pain[J]. *Pain Manag*, 2021, 11(3): 249-258.
- [2] BUTREDDY A, BANDARI S, REPKA M A. Quality-by-design in hot melt extrusion based amorphous solid dispersions: An industrial perspective on product development[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021(158): 105655.
- [3] CHEN Q Q, DONG S, WANG D K. Research progress of solid dispersions techniques[J]. *Chin J Pharm Online Ed(中国药理学杂志:网络版)*, 2019, 17(4): 127-134.
- [4] HUANG D, XIE Z Y, RAO Q H, et al. Hot melt extrusion of heat-sensitive and high melting point drug: Inhibit the recrystallization of the prepared amorphous drug during extrusion to improve the bioavailability[J]. *Int J Pharm*, 2019(565): 316-324.
- [5] TANG H, SUN Y N, MING Y, et al. Preparation of trimetazidine hydrochloride solid dispersible tablets by direct powder compression[J]. *Chin J Pharm(中国医药工业杂志)*, 2022, 53(4): 500-506.
- [6] ALSHAFIEE M, ALJAMMAL M K, MARKL D, et al. Hot-melt extrusion process impact on polymer choice of glyburide solid dispersions: The effect of wettability and dissolution[J]. *Int J Pharm*, 2019(559): 245-254.
- [7] MOSESON D E, TAYLOR L S. The application of temperature-composition phase diagrams for hot melt extrusion processing of amorphous solid dispersions to prevent residual crystallinity[J]. *Int J Pharm*, 2018, 553(1/2): 454-466.
- [8] LIU W J, FEI X T, HU Q H, et al. Preparation and *in vitro* evaluation of florfenicol solid dispersions with soluplus® and PVP VA64 as matrix[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2021, 38(9): 1031-1037.
- [9] SETYAWAN D, DEWI M Y, ISADIARTUTI D. Ternary solid dispersion to improve solubility and dissolution of meloxicam[J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2019, 30(6). Doi: [10.1515/jbcpp-2019-0244](https://doi.org/10.1515/jbcpp-2019-0244).
- [10] WALDEN D M, BUNDEY Y, JAGARAPU A, et al. Molecular simulation and statistical learning methods toward predicting drug-polymer amorphous solid dispersion miscibility, stability, and formulation design[J]. *Molecules*, 2021, 26(1): 182.
- [11] 张军,唐粤鹏,陈剑. 甘草素固体分散体的制备及体内药动学研究 [J/OL]. *中南药学*, (2022-06-02).<https://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1408.r.20220531.1623.006.html>.
- [12] HU X Y, HU Y N, HUANG D W, et al. Preparation of lapatinib ditosylate solid dispersions by freeze-drying technology and its pharmacokinetic evaluation in rats[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2020, 37(3): 299-303.
- [13] LI S Y. Pharmacokinetics and bioequivalence of meloxicam chewable tablets in dogs[D]. Yangzhou: Yangzhou University. 2018.
- [14] FAN W L, ZHANG X Y, ZHU W J, et al. The preparation of curcumin sustained-release solid dispersion by hot-melt extrusion- II. optimization of preparation process and evaluation *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Pharm Sci*, 2020, 109(3): 1253-1260.
- [15] WANG Y, WANG H, XU W, et al. The preparation of carbamazepine solid dispersion and tablets[J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2017, 26(3): 318-322.
- [16] CAI P, ZENG Q Y, ZHAO G W, et al. Formulation optimization of andrographolide solid dispersion tablets and preliminary stability analysis[J]. *Chin J Pharm(中国医药工业杂志)*, 2021, 52(7): 928-933.

收稿日期: 2022-10-18
(本文责编: 陈怡心)