

共晶技术改善氯诺昔康溶出行为及可压片性的研究

华 韵¹, 吴宇申¹, 郑道一², 翁兴业², 程 冉¹, 衡伟利¹,
魏元锋¹, 张建军², 高 缘^{1*}

(1. 中国药科大学中药学院, 江苏 南京 211198; 2. 中国药科大学药学院, 江苏 南京 211198)

摘要: 氯诺昔康是一种具有解热镇痛和抗炎作用的非甾体抗炎药, 属于生物药剂学分类系统 (BCS) II类药物, 水溶性差, 口服生物利用度低。此外, 氯诺昔康本身的可压片性较差, 限制了其口服固体制剂的开发。本研究通过减压旋转蒸发法制备氯诺昔康-葛根素共晶, 以提高氯诺昔康的溶出度及可压片性。利用X-射线粉末衍射法、差示扫描量热分析、傅里叶变换红外光谱法和热重分析等手段进行表征, 并对所制备共晶的溶出行为、可压片性和稳定性进行考察。粉末溶出实验及特性溶出实验表明氯诺昔康-葛根素共晶较单独氯诺昔康有更高的溶出速率。平衡溶解度实验表明, 氯诺昔康-葛根素共晶可以显著提高氯诺昔康 (约4.0倍) 及葛根素 (约1.5倍) 在水中的溶解度。并且, 氯诺昔康形成共晶后表现出显著改善的可压片性。稳定性实验发现, 该共晶在40 °C和25 °C/75% RH条件下放置60天后, 含量均无明显变化, 化学稳定性良好。

关键词: 氯诺昔康; 共晶; 葛根素; 溶出; 可压片性; 稳定性

中图分类号: R943 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2022)04-1163-09

Enhanced dissolution and tableability of lornoxicam by cocrystallization

HUA Yun¹, WU Yu-shen¹, ZHENG Dao-yi², WENG Xing-ye², CHENG Ran¹, HENG Wei-li¹,
WEI Yuan-feng¹, ZHANG Jian-jun², GAO Yuan^{1*}

(1. School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China;

2. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

Abstract: Lornoxicam (LOR) is a nonsteroidal anti-inflammatory drug with analgesic, anti-inflammatory and antipyretic effects. As a biopharmaceutics classification system (BCS) class II drug, it has poor aqueous solubility and then low bioavailability after oral administration. In addition, the tableability of LOR itself is also poor and could not form the tablet after compression, which seriously limits the development of its oral solid dosage. The current study aims to improve dissolution and tableability of LOR by cocrystallization technique with small molecule puerarin (PUE). LOR cocrystal with the co-former PUE was prepared *via* the solvent-evaporation method and characterized by powder X-ray diffraction, differential scanning calorimetry, Fourier transform infrared spectroscopy and thermo-gravimetric analyzer. The dissolution behavior, tableability and stability of the prepared cocrystal were also further investigated. In comparison to pure LOR, LOR-PUE cocrystal showed higher apparent and intrinsic dissolution rate. Moreover, after cocrystallization, the solubility of LOR and PUE showed 4.0-fold and 1.5-fold increase compared to the raw ones in water, respectively. LOR-PUE cocrystal showed significantly improved tableability compared to LOR alone under a wide compression range of 75–375 MPa. In addition, such

收稿日期: 2021-07-20; 修回日期: 2021-09-24.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82074029, 81773675, 81873012); 中国药科大学“双一流”建设项目 (CPU2018GY11, CPU2018GY27); 中国博士后科学基金项目 (2021M693517).

*通讯作者 Tel: 86-25-83379418, E-mail: newgaoyuan@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-1060

cocrystal exhibited superior chemical stability with no change of drug contents for at least 60 days under the conditions of 40 °C and 25 °C/75% RH.

Key words: lornoxicam; cocrystal; puerarin; dissolution; tableability; stability

药物共晶是指将一种活性药物与小分子辅料或另一种活性药物通过非共价键以固定化学计量比结合在同一晶格中形成的晶体^[1], 共晶技术近几年来已成为改善药物溶解溶出度^[2,3]和生物利用度^[4]、提高稳定性^[5]、并获得新的适应症或降低不良反应的创新性晶体工程学技术^[6]。由诺华公司研发经美国食品药品监督管理局 (FDA) 和欧洲药品管理局 (EMA) 批准上市的治疗心力衰竭的共晶制剂沙库比曲缬沙坦片^[7], 即是运用共晶技术提高难溶性药物的溶解溶出度并产生协同药理作用的成功案例。

氯诺昔康 (lornoxicam, LOR) 是一种具有解热镇痛和抗炎作用的昔康类非甾体抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)^[6], 其化学结构式如图 1A。LOR 常用于治疗骨关节炎、类风湿关节炎、急性坐骨神经痛和腰痛等^[8]。临床实践表明, 与许多其他 NSAIDs 一样, LOR 可作为替代或佐剂用于治疗中度至重度疼痛, 并具有更好的耐受性^[9]。LOR 属于 BCS II 类药物^[10], 具有低溶解度、高渗透性的特点, 低溶解度已成为其体内生物利用度低的主要原因。且研究发现, LOR 在压片过程中易发生层裂, 可压片性极差, 这些问题均会限制 LOR 固体制剂的开发。葛根素 (puerarin, PUE) 是从中药葛根 (*Radix Puerariae*) 中提取的主要活性成分^[11], 化合物名称为 8- β -D 葡萄糖吡喃糖-4',7-二羟基异黄酮, 其化学结构式如图 1B。PUE 为 BCS IV 类药物, 具有低溶解度、低渗透性的特点^[12]。已有临床报道^[13], PUE 可改善微循环, 去除骨内的静脉淤积, 对治疗风湿性关节炎、类风湿性关节有确切疗效。LOR 与 PUE 具有潜在的药理协同作用, 本研究将 LOR 和 PUE 制备成共晶, 以改善其溶解溶出度及可压片性, 为两者联合用药的制剂开发奠定基础。

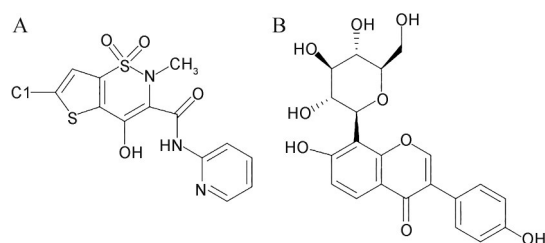


Figure 1 Chemical structures of lornoxicam (LOR, A) and puerarin (PUE, B)

材料与方法

药品与试剂 LOR (纯度 99.5%)、PUE (纯度 99.5%) (浙江震元制药有限公司); 甲醇与乙腈均为色谱纯 (上海安谱科技仪器有限公司); 实验用水由 Milli-Q 水纯化系统 (美国 Millipore 公司) 制备; 其余试剂均为分析纯。

主要仪器 V20 卡尔费休水分测定仪 (瑞士梅特勒-托利多公司); FADT-800RC 智能溶出仪 (上海富科思分析仪器有限公司); 4350L 型液压机 (美国 Carver 公司); CJY-2C 型片剂硬度仪 (上海黄海药检仪器有限公司); 高效液相色谱仪 (SPD-10A 检测器, LC-10AD 泵, LC-Solution 色谱工作站)、Affinity-1S 型傅里叶红外光谱仪 (日本岛津公司); D8 Advance X-射线衍射仪 (德国 Bruker AXS 公司); NETZSCH DSC 204 F1 型差示扫描热分析仪、NETZSCH TG 209C 型热重分析仪 (德国 Netzsch 公司)。

LOR-PUE 共晶的制备 称取 LOR 371 mg (1.0 mmol) 和 PUE 434 mg (1.0 mmol) 溶于 200 mL 甲醇-氯仿混合溶剂 (40:150) 中, 于 55 °C 减压旋转蒸发, 室温条件下真空干燥 24 h 后, 即得 LOR-PUE 共晶氯仿溶剂化物。将 LOR-PUE 共晶氯仿溶剂化物在电阻炉内 165 °C 加热 5 min 除去氯仿溶剂, 即得 LOR-PUE 共晶, 将上述产物过 150 目筛后置于室温干燥环境保存。

LOR-PUE 共晶的物理化学表征

差示扫描量热法 (differential scanning calorimetry, DSC) 采用差示扫描热分析仪对 LOR 晶体、PUE 晶体、LOR 和 PUE 晶体物理混合物、LOR-PUE 共晶氯仿溶剂化物、LOR-PUE 共晶进行热行为分析。称取约 3 mg 上述样品置于坩埚中, 升温速率 10 °C·min⁻¹, 范围为 50~250 °C。

热重分析法 (thermo-gravimetric analyzer, TGA) 采用热重分析仪对 LOR 晶体、PUE 晶体、LOR 和 PUE 晶体物理混合物、LOR-PUE 共晶氯仿溶剂化物、LOR-PUE 共晶进行热重分析。称取约 3 mg 上述样品置于坩埚中, 升温速率 10 °C·min⁻¹, 范围为 25~300 °C。

粉末 X-射线衍射法 (powder X-ray diffraction, PXRD) 使用 X-射线衍射仪进行分析, 以 Cu 靶 K α 射线为光源进行样品 X-射线衍射。使用石墨单色仪和 0.3 mm 单针孔准直仪, 以反射模式进行样品的 PXRD 测量。管电压和电流强度分别设定为 50 kV 和 50 mA, 波长

为 1.540 6 Å, 步长 0.02°, 扫描速度为 2°·min⁻¹。将样品置于单晶硅样品盘上, 收集 5~40°/2θ 内的谱图。

傅里叶红外光谱法 (Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR) 将 1 mg 样品 (LOR 晶体、PUE 晶体、LOR 和 PUE 晶体物理混合物、LOR-PUE 共晶氯仿溶剂化物、LOR-PUE 共晶) 与 200 mg 干燥 KBr 进行混合、研磨后, 压成透明薄片。采用红外光谱仪进行扫描, 扫描次数 32 次, 波数范围为 400~4 000 cm⁻¹。

化学计量比的测定 称取 LOR-PUE 共晶 10 mg 于 25 mL 量瓶中, 精密称定, 加入二甲亚砜溶解并定容至刻度, 摇匀。精密移取上述溶液 1 mL 于 10 mL 量瓶中, 加入流动相溶解并定容至刻度。取上述续滤液 20 μL 采用下述 HPLC 法进样测定, 记录色谱图。计算 LOR 与 PUE 物质的化学计量比。

HPLC 分析方法 采用 Shimadzu LC-2010 AHT HPLC 系统, 色谱柱为 Ultimate XB-C18 柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); LOR 与 PUE 的检测波长分别为 376 和 250 nm; 流动相中水相为磷酸盐缓冲液 (pH 5.0), 有机相为 90% 乙腈水溶液, 按照表 1 所示程序进行梯度洗脱; 流速为 1 mL·min⁻¹; 柱温 40 °C; 灵敏度 0.05 aufs; 进样量 20 μL。LOR 和 PUE 的线性范围分别为 0.16~19.25 和 0.21~25.49 μg·mL⁻¹。该方法分离度良好, 重复性好、准确度高。

Table 1 Mobile phase ratio

Time/min	Water phase: organic phase (v/v)
0	70:30
3	50:50
5	30:70
7	30:70
10	70:30
12	70:30

溶解度与溶出度测定

平衡溶解度测定 分别以水和磷酸盐缓冲溶液 (pH 4.5、6.8、7.4) 为介质, 采用《中国药典》规定的摇瓶法进行 LOR 晶体、PUE 晶体、LOR 和 PUE 晶体物理混合物、LOR-PUE 共晶的平衡溶解度测定。分别称取过量的各样品至具塞玻璃试管中, 加入 4 mL 上述不同介质, 在恒温 25 °C 条件下震荡 48 h 后, 经 0.22 μm 亲水聚四氟乙烯 (poly tetra fluoroethylene, PTFE) 微孔滤膜过滤并经适当稀释后注入 HPLC 进行测定, 每组平行 3 次。此外, 还对 LOR-PUE 共晶在上述 4 种介质中的动态溶解度进行测定。分别称取过量的 LOR-PUE 共晶, 加入 12 mL 上述不同介质, 在恒温 (25 °C) 条件下震荡, 分别于 0.5、1、2、4、6、8、12、18、24 和 48 h 取样 1 mL 后, 经 0.22 μm 亲水 PTFE 微孔滤膜过滤并经适当稀

后注入 HPLC, 测定 LOR 的浓度, 每组平行 3 次。

粉末溶出实验 分别称取 LOR 晶体、PUE 晶体、LOR 和 PUE 晶体物理混合物、LOR-PUE 共晶 (相当于 LOR 8 mg) 投入 900 mL 磷酸盐缓冲溶液 (pH 7.4) 中, 介质温度为 37 °C, 搅拌浆转速设为 50 r·min⁻¹。在溶出过程中, 分别于 3、5、10、20、30、45、60、90、120 min 取样 3 mL, 并及时补充 3 mL 等温的溶出介质。取出后的溶液经 0.22 μm 亲水 PTFE 微孔滤膜过滤并经适当稀释后进行 HPLC 测定, 每组样品平行 3 次。

特性溶出实验 特性溶出速率 (intrinsic dissolution rate, IDR) 是指药物在表面积、溶出媒介和装置转速固定时的溶出速率^[14]。作为一项动态测定过程, 其相比于平衡溶解度更能反映过程中的一些现象, 且可能与体内动力学更加密切相关^[15]。

分别称取 LOR 晶体、PUE 晶体、LOR 和 PUE 晶体物理混合物、LOR-PUE 共晶约 250 mg 粉末, 使用液压机进行压片。将上述压制的样品插入特性溶出装置样品槽中, 使其只有一个圆形表面与溶出介质接触, 其表面积为 1.33 cm²。依照《中国药典》2020 年版通则 0931 第二法 (浆法) 装置, 900 mL 水为溶出介质, 温度为 37 °C, 转速设定为 50 r·min⁻¹。在溶出过程中, 分别于 1、3、5、10、20、30、45、60、80、100、120、150 和 180 min 取样 3 mL, 并及时补充 3 mL 等温的溶出介质。取出后的溶液经 0.22 μm 亲水 PTFE 微孔滤膜过滤并经适当稀释后进行 HPLC 测定, 按“化学计量比的测定”项下色谱条件进行分析, 每组样品平行 3 次。用单位表面积的累积溶出量 (mg·cm⁻²) 对应时间 (min) 绘制线性回归曲线, 该曲线的斜率即为特性溶出速率。

可压片性研究 为了避免样品粒径差异对可压片性能研究的影响, 压片前, 将 LOR 晶体、PUE 晶体、LOR 和 PUE 晶体物理混合物、LOR-PUE 共晶均过 100 目 (150 μm) 筛网预处理。实验时, 采用液压机进行压片, 分别称取约 250 mg 样品粉末并填充入模具中, 在 1~5 ton 压力范围内进行压片。压制好的片子在室温环境中放置 48 h 以使其充分恢复弹性形变。片剂的径向破碎力使用 CJY-2C 型片剂硬度仪测定, 通过公式 (1) 计算抗张强度 (σ, MPa)。

$$\sigma = \frac{2F}{\pi DT} \quad (1)$$

其中, F 是测定的破碎力 (N); D 是片剂的直径 (mm); T 是片剂的厚度 (mm)。以压片压力为横坐标、片剂的抗张强度为纵坐标绘制可压片性曲线。

稳定性研究 将 LOR 晶体、PUE 晶体、LOR 和 PUE 晶体物理混合物、LOR-PUE 共晶分别置于 40 °C 电热鼓风干燥箱、25 °C/75% RH 恒温恒湿箱中, 放置

10、30和60天后取出,对其含量进行测定,分别评估高温和高湿条件对所制备共晶化学稳定性的影响。

结果与讨论

1 LOR-PUE 共晶的物理化学表征

1.1 DSC 和 TGA DSC 图谱如图 2 所示, LOR 晶体在 222.5 °C 出现尖锐的放热峰 (图 2A-a), TGA 表明在此温度下失重明显 (图 2B-a), 说明 LOR 熔融时发生降解, 与文献中报道一致^[16]。如图 2A-b 所示, PUE 晶体在 115.9 °C 处出现较宽的吸热峰, TGA 表明该过程失重 4.2% (图 2B-b), 通过卡尔费休水分测定表明脱去的溶剂为水, 经计算脱水量表明 PUE 晶体为一水合物形式; 随着温度升高, 脱水后的 PUE 在 215.2 °C 出现吸热熔融峰 (图 2A-b), TGA 图谱表明 PUE 无水物在 220 °C 附近失重明显 (图 2B-b), 表明在此温度发生了降解, 与文献报道一致^[17]。

如图 2A-c 所示, LOR 和 PUE 晶体的物理混合物在 92.1 °C 出现脱水峰, 在 164.1 °C 处出现的吸热熔融峰可能是由于二者产生了低共熔现象, 而在 202.1 °C 产生的放热峰可能由剩余的 LOR 晶体降解导致的, 与 TGA 在 200 °C 附近明显的失重现象相对应 (图 2B-c)。

如图 2A-d 所示, LOR-PUE 共晶在 211.0 °C 处存在不同于二者物理混合物的唯一吸热熔融峰, 表明了新

固相物质的生成。TGA 图谱表明, 该共晶在 210 °C 左右失重明显 (图 2B-d), 由此推断共晶的熔融与降解现象同时发生。

如图 2A-e 所示, LOR-PUE 共晶氯仿溶剂化物在 137.0 °C 时出现脱溶剂吸热峰, 由 TGA 图谱可知, 该温度下脱溶剂比重为 13% (图 2B-e), 经计算为一氯仿溶剂化物; 脱溶剂后, 在 211.1 °C 处出现与无水共晶一致的熔融降解峰。

1.2 PXRD 由图 3 可知, LOR 晶体的特征衍射峰位于 8.78°、13.04°、13.86°、18.91°、21.56°、22.98°、24.71° 和 27.33°/2 θ (图 3a), 与文献报道一致^[13]。PUE 晶体在 23.68° 2 θ 处出现较强的特征衍射峰 (图 3b), 与文献报道一致^[18]。LOR 和 PUE 晶体物理混合物的 PXRD 衍射峰为 LOR 和 PUE 晶体衍射峰的简单叠加 (图 3c)。

LOR-PUE 共晶氯仿溶剂化物的特征衍射峰位于 7.07°、10.17°、17.27° 和 24.58°/2 θ (图 3d), 与单体及物理混合物的衍射峰位差异较大, 表明形成了新的结晶形态。共晶溶剂化物脱去溶剂后衍射峰位出现显著变化, 位于 9.39°、12.15°、22.48° 和 23.12°/2 θ (图 3e), 说明氯仿分子可能参与了溶剂化物晶格结构形成, 脱溶剂改变了溶剂化物晶体结构。

1.3 FTIR LOR 晶体的 $\nu_{(\text{O-H})}$ 伸缩振动位于 3 390 cm^{-1} , $\nu_{(\text{N-H})}$ 伸缩振动位于 3 064 cm^{-1} , $\nu_{(\text{C=O})}$ 伸缩振动位于

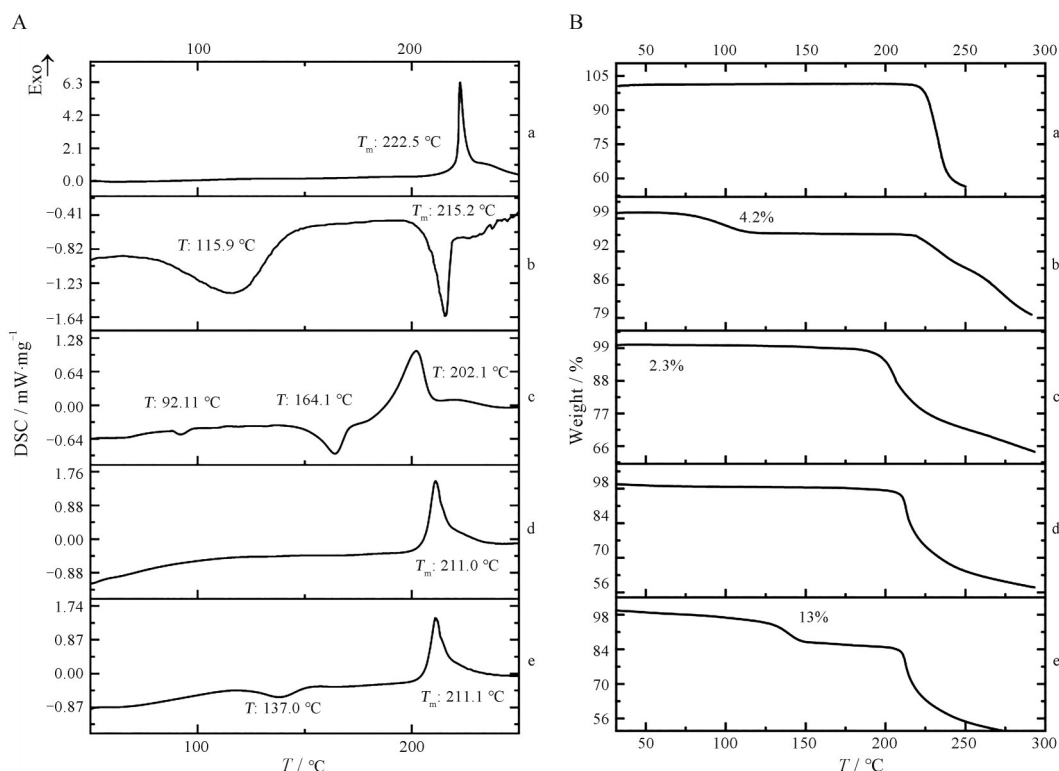


Figure 2 Differential scanning calorimetry (DSC) curves (A) and thermo-gravimetric analyzer thermograms (B) of LOR (a), PUE (b), physical mixture of LOR and PUE (c), LOR-PUE cocrystal (d) and LOR-PUE cocrystal solvate (e)

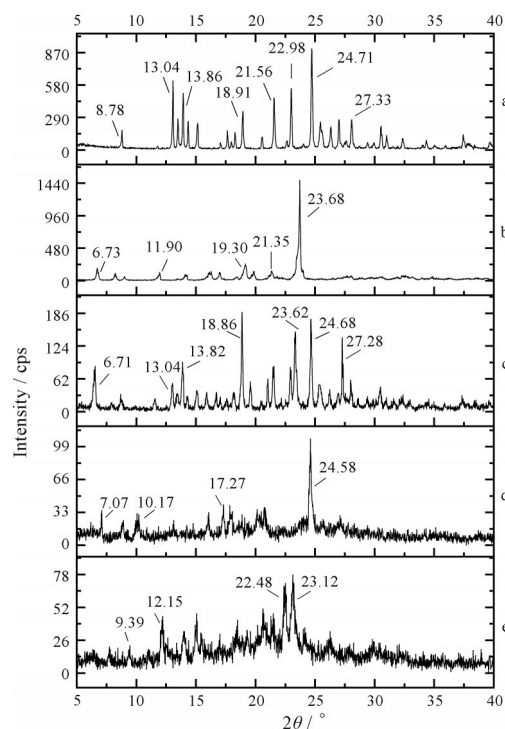


Figure 3 Powder X-ray diffraction patterns of LOR (a), PUE (b), physical mixture of LOR and PUE (c), LOR-PUE cocrystal solvate (d) and LOR-PUE cocrystal (e)

1 646 cm^{-1} , $\nu_{(\text{N-H})}$ 弯曲振动位于 1 593 cm^{-1} (图 4a); PUE 的 $\nu_{(\text{O-H})}$ 伸缩振动位于 3 346 cm^{-1} , $\nu_{(\text{C=O})}$ 伸缩振动位于 1 632 cm^{-1} (图 4b), 与文献一致^[19-21]。LOR 和 PUE 晶体物理混合物的 FTIR 图谱为 LOR 和 PUE 晶体红外吸收峰的简单叠加 (图 4c)。

LOR-PUE 共晶中 LOR 的 $\nu_{(\text{N-H})}$ 伸缩振动和 $\nu_{(\text{N-H})}$ 弯曲振动峰分别蓝移至 3 093 cm^{-1} 和 1 600 cm^{-1} 。此外, PUE 的 $\nu_{(\text{C=O})}$ 伸缩振动蓝移至 1 639 cm^{-1} (图 4d), 初步推测 PUE 的羰基与 LOR 的仲胺基团之间形成了分子间

氢键作用。

与 LOR-PUE 共晶的 FTIR 图谱比较, LOR-PUE 共晶氯仿溶剂化物中 $\nu_{(\text{C=O})}$ 伸缩振动由 1 639 cm^{-1} 蓝移至 1 643 cm^{-1} (图 4e), 这可能是氯仿的伯氢原子与 LOR 的羰基间发生相互作用, 从而形成溶剂化物。

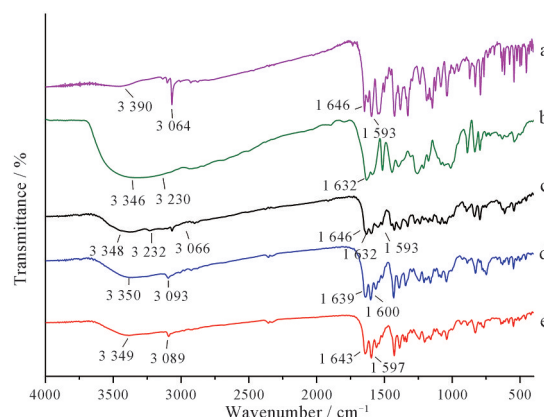


Figure 4 Fourier transform infrared spectroscopy spectra for LOR (a), PUE (b), physical mixture of LOR and PUE (c), LOR-PUE cocrystal (d) and LOR-PUE cocrystal solvate (e)

2 化学计量比测定

HPLC 测定结果表明, LOR-PUE 共晶中的 LOR 和 PUE 百分含量分别为 (52.96 ± 0.56) % 和 (47.38 ± 0.61) %, 可推断在共晶中 LOR 和 PUE 的化学计量比为摩尔比 1:1。

3 溶解度与溶出度测定

3.1 平衡溶解度测定

LOR 晶体、PUE 晶体、LOR 和 PUE 物理混合物、LOR-PUE 共晶的平衡溶解度如图 5 所示, LOR 与 PUE 的溶解度均呈 pH 依赖性, 且随着 pH 值升高, 溶解度增大。在纯水中, 物理混合物的溶解度与 LOR 晶体无显著性差异, 而共晶可以显著提高

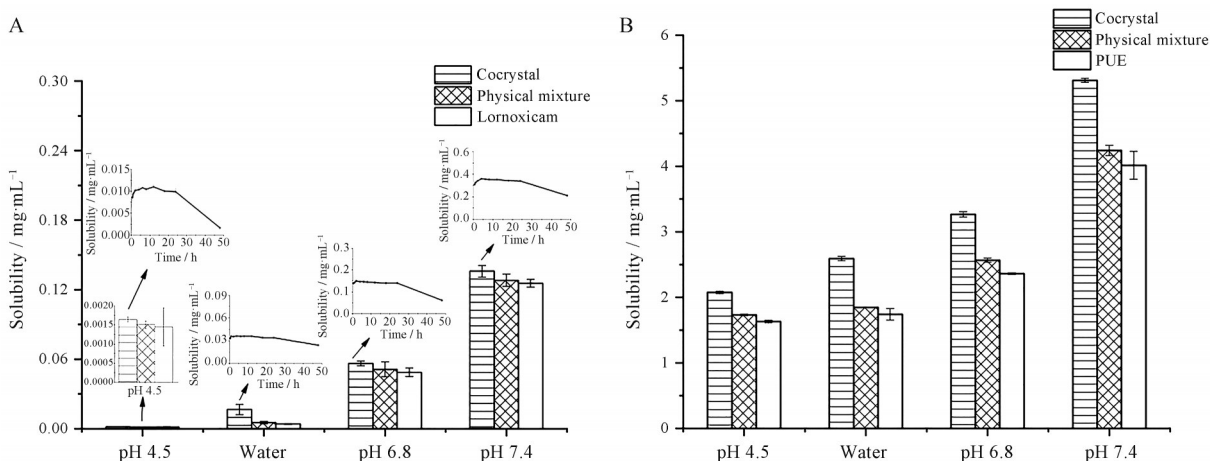


Figure 5 LOR (A) and PUE (B) solubilities for crystalline LOR, crystalline PUE, physical mixture of LOR and PUE, and LOR-PUE cocrystal in media with different pH values at 25 °C. $n = 3, \bar{x} \pm s$

LOR 的溶解度 (约 4 倍, 图 5A); 在 pH 4.5、6.8 和 7.4 PBS 中, 共晶在 48 h 时的溶解度稍高于物理混合物和单独的 LOR 晶体, 但未表现出显著性差异。通过动态溶解度实验发现, 共晶中 LOR 的溶解在上述 4 种介质中于 4 h 内均能达到平衡, 直至 24 h 保持稳定。但 24 h 后药物浓度开始降低, 48 h 时降至接近晶体 LOR 的溶解水平 (除水中未降至 LOR 晶体的溶解度外), 这主要是由于共晶在水溶液中 24 h 后发生了相分离所致。在 24 h 前, 与 LOR 晶体相比, 共晶在 pH 4.5、6.8、7.4 及水中的溶解度分别提高了约 7、3、3 和 8 倍。由于 LOR 在体内的 t_{\max} 为 0.5 h, $t_{1/2}$ 为 3~5 h^[22]。因此, 共晶在 24 h 内的较高溶解度将会加快药物在肠道的吸收及体内生物利用度的提高。

在 PUE 的溶解度研究中, 形成共晶后可提高 PUE 在 4 种介质中的溶解度 (1.3~1.5 倍, 图 5B)。在实验中观察到, LOR-PUE 共晶的润湿性优于其单独晶体及二者的物理混合物, 在保证粒径相同的条件下, 润湿性越好则表示药物的表面积越大, 从而使共晶体现较高的溶解度。此外, PUE 的引入使得 LOR 形成共晶后晶格能改变, 这也将某种程度上对共晶 LOR 的溶出产生影响, 从而改善了共晶的溶解性。

3.2 粉末溶出度 LOR 晶体、PUE 晶体、LOR 和 PUE 物理混合物、LOR-PUE 共晶粉末在 pH 7.4 PBS 中的粉末溶出曲线如图 6 所示, LOR 晶体溶出较慢, 90 min 时溶出度为 90%; 物理混合物与其起点相同, 但速度稍快些, 30 min 时溶出接近 90%, 表明物理混合物中 PUE 的存在增加了 LOR 的溶出; LOR-PUE 共晶的溶解速率显著高于 LOR 晶体和物理混合物, 20 min 时溶出接近完全 (图 6A)。此外, 与 PUE 晶体及物理混合物相比, 共晶中 PUE 的溶出明显增加, 在 3 min 时接近溶出完全 (图 6B)。共晶在接触介质后, 水溶性更高的 PUE 从晶格中溶出进入到介质中, 共晶在溶液中瞬间“崩塌”,

留下类似于无定形结构的 LOR, 呈现出无定形特有的高能态, 使得 LOR 浓度快速达到峰值, 并在较长一段时间内维持在高浓度水平, 在布洛芬-烟酰胺共晶的“弹簧-降落伞”模型研究中也出现类似的现象^[23]。共晶不同于物理混合物与单独晶体药物的溶出行为, 表明了共晶溶出度的增加不仅是因为 PUE 的简单引入, 而是由于共晶的形成改变了 LOR 原有的晶格堆积和分子间相互作用^[24]。

3.3 特性溶出速率 由图 7 可知, 对于 LOR 而言, LOR 晶体、物理混合物和共晶的 IDR 分别为 0.001 79、0.001 46 和 0.002 43 $\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$ 。形成共晶后较单纯的 LOR 的溶出提高至 1.36 倍, 共晶中 LOR 的溶出均高于其单体和物理混合物, 表明共晶改善了 LOR 的溶出速率, 在黄芩素-咖啡因共晶多晶型的研究^[25]中也存在类似的现象。而对于 PUE 在水中的特性溶出, PUE 晶体的 IDR 为 0.132 3 $\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$, 共晶的 IDR 为 0.184 9 $\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$, 是 PUE 单体的 1.40 倍。

4 可压片性研究

可压片性定义为在一定压力下粉末可被压制成具有一定硬度片剂的能力^[26]。LOR、PUE、物理混合物和 LOR-PUE 共晶的可压片性如图 8 所示, LOR 晶体的可压片性较差, 当压力范围在 75~275 MPa 时, LOR 晶体难以压制成片; 当压力超过 275 MPa 时, 虽然可以压制成片, 但抗张强度较低, 且常有碎片现象发生。PUE 可压片性较好, 但随着压力升高, 其抗张强度呈现先升后降的趋势, 这可能是由于压片压力过大导致药物粉体储存的弹性势能增加, 引起高压下的弹性复原增加, 使得颗粒间键合面积减小, 从而导致可压片性下降^[27,28]。共晶的抗张强度在 75~225 MPa 内一直保持着增大的趋势, 且任一压力下的抗张强度均大于单独的 LOR 晶体和其物理混合物, 表明了共晶结构的形成显著改善了 LOR 的可压片性。粉末的可压片性与颗

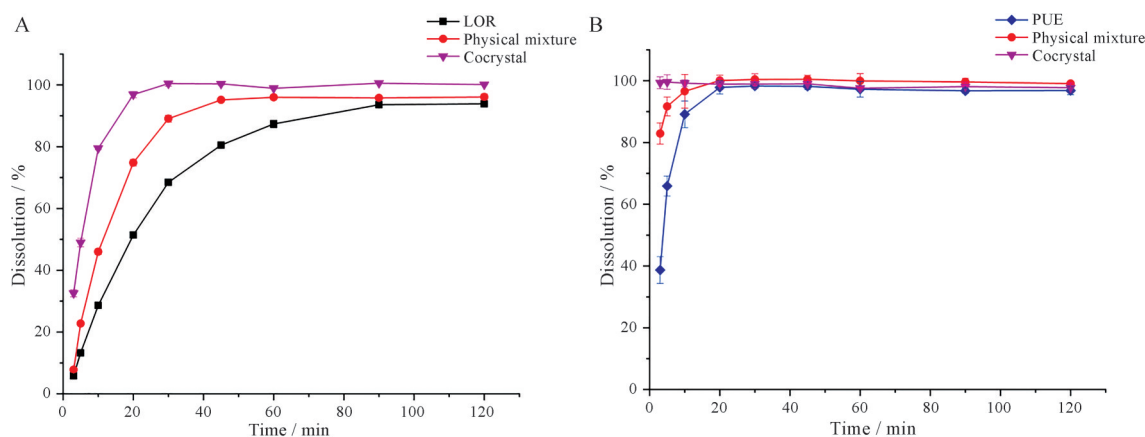


Figure 6 LOR (A) and PUE (B) dissolution profiles of crystalline LOR, crystalline PUE, physical mixture of LOR and PUE, and PUE and LOR cocrystal in pH 7.4 phosphate buffer. $n = 3, \bar{x} \pm s$

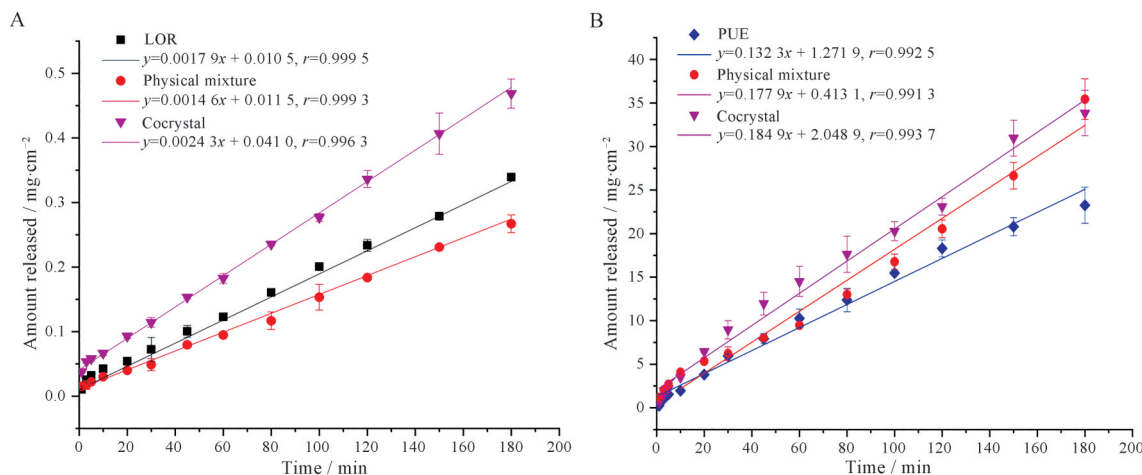


Figure 7 LOR (A) and PUE (B) intrinsic dissolution rates of crystalline LOR, crystalline PUE, physical mixture of LOR and PUE, and LOR-PUE cocrysal in water. $n = 3, \bar{x} \pm s$

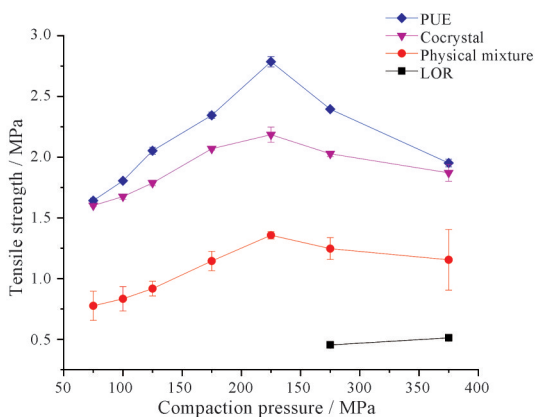


Figure 8 Tableability of LOR, PUE, physical mixture of LOR and PUE, and LOR-PUE cocrysal. $n = 3, \bar{x} \pm s$

粒间的结合强度密切相关,较强的非共价键(如氢键)有利于形成较强的结合强度,对稳定晶体结构起到重要作用。共晶的形成改变了LOR原有的分子排列方式,LOR与PUE通过非共价键(氢键)形成共晶后,增强了颗粒间的结合强度,使得粉末在压片过程中嵌合的更加紧密^[26]。

5 稳定性研究

为考察共晶组分之间的相容性,将LOR晶体、PUE晶体、LOR和PUE物理混合物,以及LOR-PUE共晶分别在高温40℃及25℃/75%RH条件下放置60天并考察其化学稳定性。如图9所示,上述几种样品在40℃条件下放置60天后,LOR和PUE的含量均无显著变化(98.0%~100.3%),表明上述样品在高温条件下具有较好的化学稳定性。同时,LOR晶体、PUE晶体、LOR和PUE物理混合物,以及LOR-PUE共晶在25℃/75%RH条件下放置60天后,LOR和PUE的含量也均无显著变化(97.3%~99.4%,图10),表明上述样品在25℃/75%RH条件储存时具有较好的化学稳定性。综上所述,LOR-PUE共晶在高温40℃及25℃/75%RH条件下均表现出良好的化学稳定性。

结论

本实验采用减压旋转蒸发法制备LOR-PUE共晶。与单独LOR和PUE晶体相比,共晶不仅提高了二者的特性溶出速率和平衡溶解度,且明显改善了LOR的可

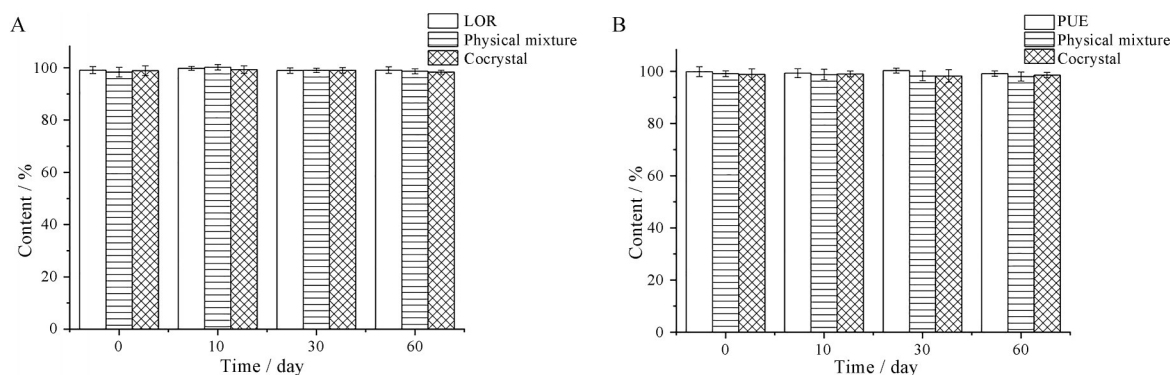


Figure 9 LOR (A) and PUE (B) contents of crystalline LOR, crystalline PUE, physical mixture of LOR and PUE, and LOR-PUE cocrysal after 60 days under 40℃ condition. $n = 3, \bar{x} \pm s$

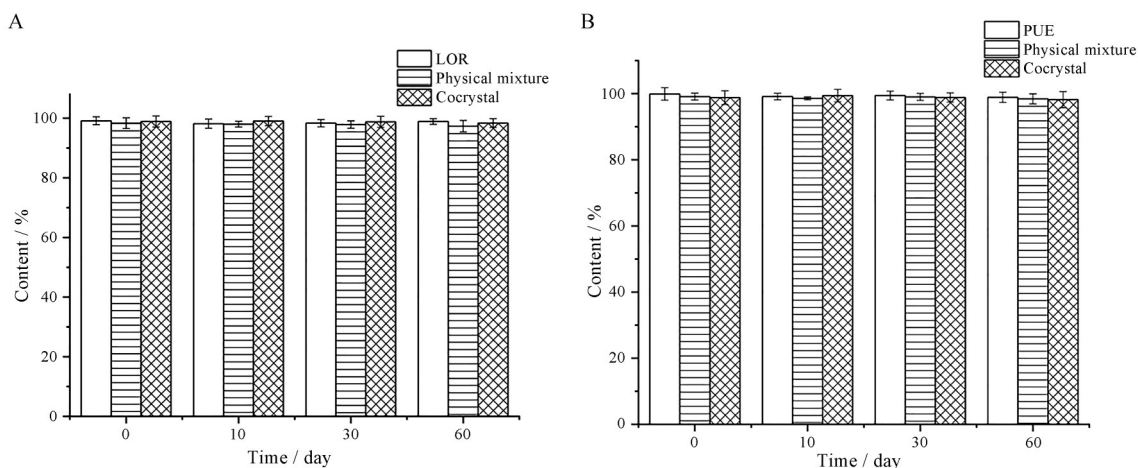


Figure 10 LOR (A) and PUE (B) contents of crystalline LOR, crystalline PUE, physical mixture of LOR and PUE, and LOR-PUE cocrystal after 60 days under 25 °C/75% RH condition. $n = 3, \bar{x} \pm s$

压片性。稳定性实验表明, LOR-PUE 共晶在高温和高湿条件下均具有良好的化学稳定性。本研究为提高难溶性药物的溶出速率及改善药物可压片性提供了理论及技术支持, 为今后联合用药的制剂开发奠定了研究基础。

作者贡献: 华韵和吴宇申负责实验设计和实施、结果分析及文章的撰写和修改; 郑道一、翁兴业和程冉参与实验操作、资料整理、文章图表格式处理与修改; 衡伟利、魏元锋、张建军和高缘参与理论指导, 负责对实验设计、数据分析、文章撰写和修改进行指导。

利益冲突: 所有作者声明本研究内容不存在任何利益冲突。

References

- [1] Gao Y, Zu H, Zhang JJ. Pharmaceutical cocrystals [J]. Prog Chem (化学进展), 2010, 22: 829-836.
- [2] Gao Y, Zu H, Zhang JJ. Enhanced dissolution and stability of adefovir dipivoxil by cocrystal formation [J]. J Pharm Pharmacol, 2011, 63: 483-490.
- [3] Weng XY, Pang ZT, Qian S, et al. Druggability enhancement by modification of physicochemical properties of drugs *via* crystal engineering [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2020, 55: 2883-2891.
- [4] Huang YT, Zhang BW, Gao Y, et al. Baicalein-nicotinamide cocrystal with enhanced solubility, dissolution, and oral bioavailability [J]. J Pharm Sci, 2014, 103: 2330-2337.
- [5] Peng B, Wang JR. Advances in drug-drug complexes based on the crystal engineering design [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2020, 55: 2358-2367.
- [6] Radhofer-Welte S, Rabasseda X. Lornoxicam, a new potent NSAID with an improved tolerability profile [J]. Drugs Today, 2000, 36: 55-76.
- [7] Yu B, Ding JW, Wang XA. Progress of Entresto in the treatment of heart failure [J]. Hainan Med J (海南医学), 2018, 29: 1420-1422.
- [8] Kidd B, Frenzel WA. Multicenter, randomized, double blind study comparing lornoxicam with diclofenac in osteoarthritis [J]. J Rheumatol, 1996, 23: 1605-1611.
- [9] Das SK, Banerjee M, Mondal S, et al. A comparative study of efficacy and safety of lornoxicam *versus* tramadol as analgesics after surgery on head and neck [J]. Indian J Otolaryngol, 2013, 65: 126-130.
- [10] Shah N, Patel R, Seth AK, et al. Solubility enhancement techniques as a strategy to improve the solubility of lornoxicam [J]. Pharma Sci Monit, 2015, 6: 168-175.
- [11] Zhou YX, Zhang H, Peng C. Puerarin: a review of pharmacological effects [J]. Phytother Res, 2014, 28: 961-975.
- [12] Tu LX, Yi YN, Wu W, et al. Effects of particle size on the pharmacokinetics of puerarin nanocrystals and microcrystals after oral administration to rat [J]. Int J Pharm, 2013, 458: 135-140.
- [13] Xiao C, Li J, Dong XX, et al. Anti-oxidative and TNF- α suppressive activities of puerarin derivative (4AC) in RAW264.7 cells and collagen-induced arthritic rats [J]. Eur J Pharmacol, 2011, 666: 242-250.
- [14] Qiao N, Wang K, Schlindwein W, et al. *In situ* monitoring of carbamazepine-nicotinamide cocrystal intrinsic dissolution behavior [J]. Eur J Pharmacol, 2013, 83: 415-426.
- [15] Lawrence XY, Carlin AS, Amidon GL, et al. Feasibility studies of utilizing disk intrinsic dissolution rate to classify drugs [J]. Int J Pharm, 2004, 270: 221-227.
- [16] Zhang JJ, Tan X, Gao J, et al. Characterization of two polymorphs of lornoxicam [J]. J Pharm Pharmacol, 2013, 65: 44-52.
- [17] Zhong ZY, Wu M, Qian S, et al. Inhibition of transformation from puerarin monohydrate to puerarin dihydrate by polyvinylpyrrolidones during dissolution [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2017, 52: 302-308.
- [18] Pang ZT, Wei YF, Wang NN, et al. Gel formation of puerarin and

- mechanistic study during its cooling process [J]. *Int J Pharm*, 2018, 548: 625-635.
- [19] Gowda DV, Srivastava A, Aravind Ram AS, et al. Encapsulation of lornoxicam into spermaceti microspheres and comparative bioavailability study [J]. *Int J Drug Deliv*, 2014, 6: 7-13.
- [20] Tao H, Meng Q, Li M, et al. HP- β -CD-PLGA nanoparticles improve the penetration and bioavailability of puerarin and enhance the therapeutic effects on brain ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2013, 386: 61-70.
- [21] Chen AZ, Li Y, Chau FT, et al. Application of organic nonsolvent in the process of solution-enhanced dispersion by supercritical CO₂ to prepare puerarin fine particles [J]. *J Supercrit Fluids*, 2009, 49: 394-402.
- [22] Skjodt NM, Davies DNM. Clinical pharmacokinetics of lornoxicam [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1998, 34: 421-428.
- [23] Wei YF, Zhang L, Wang NN, et al. Mechanistic study on complexation-induced spring and hover dissolution behavior of ibuprofen-nicotinamide cocrystal [J]. *Cryst Growth Des*, 2018, 18: 7343-7355.
- [24] Qiao N, Li M, Schlindwein W, et al. Pharmaceutical cocrystals: an overview [J]. *Int J Pharm*, 2011, 419: 1-11.
- [25] Zhou SY, Zhang BW, Wei YF, et al. Enhanced dissolution and oral bioavailability of baicalein by cocrystallization [J]. *J China Pharm Univ (中国药科大学学报)*, 2018, 49: 682-688.
- [26] Cheng H, Wei YF, Wang SR, et al. Improving tableability of excipients by metal-organic framework-based cocrystallization: a study of mannitol and CaCl₂ [J]. *Pharm Res*, 2020, 37: 130.
- [27] Sun CC. Decoding powder tableability: roles of particle adhesion and plasticity [J]. *J Adhes Sci Technol*, 2011, 25: 483-499.
- [28] Wang CG, Paul S, Wang K, et al. Relationships among crystal structures, mechanical properties, and tableting performance probed using four salts of diphenhydramine [J]. *Cryst Growth Des*, 2017, 17: 6030-6040.