美洛昔康纳米混悬液的制备及质量评价

毕嘉威[1]，刘金霞[1]，赵钰萌[1]，刘艳华[1,2]*
（1. 宁夏医科大学药学院，宁夏银川 750004；2. 宁夏医科大学回医药现代化教育部重点实验室，宁夏银川 750004）

摘要：为改善美洛昔康（**1**）的水溶性，该研究采用超声辅助沉淀法制备其纳米混悬液，并采用单因素试验优化了处方和工艺参数。所得优化处方工艺为：以0.2%的泊洛沙姆188和0.2%的羟丙甲纤维素作为联合稳定剂，水、油两相体积比为30∶1，超声功率比为50%，超声35 min。制备的**1**纳米混悬液粒径为263.8 nm，多分散性指数（PDI）为0.189，ζ电位为－20.54 mV。将所得纳米混悬液冻干粉末复溶后，药物颗粒的粒径和PDI相比冻干前增大、ζ电位减小。透射电镜（TEM）、X射线衍射法（XRD）表征结果显示，纳米混悬液中**1**以原晶体的形式存在。分子动力学模拟结果显示，药物、泊洛沙姆188和羟丙甲纤维素之间形成了分子间氢键。体外溶出试验结果显示，**1**纳米混悬液在pH 6.0和pH 6.8的磷酸盐缓冲液中的溶出速度和程度明显高于原料药及其与联合稳定剂的物理混合物。

关键词：美洛昔康；超声辅助沉淀法；纳米混悬液；分子动力学模拟；体外溶出
中图分类号：R944.1^{+}6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)04-0569-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.04.013

Preparation and Quality Evaluation of Meloxicam Nanosuspension

BI Jiawei[1], LIU Jinxia[1], ZHAO Yumeng[1], LIU Yanhua[1,2]*
(*1. College of Pharmacy, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004;*
2. Key Lab. of Hui Ethnic Medicine Modernization, Ministry of Education, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004)

ABSTRACT: To improve the water solubility of meloxicam(**1**), its nanosuspension was prepared by ultrasonic-assisted precipitation method. The formulation and process parameters were optimized by single factor test. The optimal formulation process was as follows: 0.2% of poloxamer 188 and 0.2% of hydroxypropyl methylcellulose(HPMC) were used as the combined stabilizers, the volume ratio of water to oil phase was 30∶1, the ultrasonic power ratio was 50%, and the ultrasonic time was 35 min. The particle size, polydispersity index(PDI) and ζ potential of the optimal **1** nanosuspension were 263.8 nm, 0.189 and－20.54 mV, respectively. After reconstruction of the freeze-dried powder of **1** nanosuspension, the particle size and PDI increased while ζ potential decreased compared with the **1** nanosuspension before lyophilization. The results of transmission electron microscopy(TEM) and X-ray diffraction(XRD) showed that **1** existed in the form of original crystal in the nanosuspension. The molecular dynamic simulation results showed that intermolecular hydrogen bonds were formed between the drug, poloxamer 188, and HPMC. The *in vitro* dissolution results showed that the dissolution rate and degree of **1** from the nanosuspension in pH 6.0 and pH 6.8 phosphate buffer solutions were significantly higher than those of the bulk drug and its physical mixture with the combined stabilizers.

Key Words: meloxicam; ultrasonic-assisted precipitation method; nanosuspension; molecular dynamic simulation; *in vitro* dissolution

近年来，随着人口老龄化程度不断发展，关节炎的发病率呈现逐年上升的趋势。非甾体抗炎药（NSAID）美洛昔康（meloxicam，**1**）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合酶（COX）-2抑制剂，对COX-1抑制作用

收稿日期：2022-05-02
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(1997—)，男，硕士研究生，专业方向：医药健康产品研究与开发。
通信作者：刘艳华(1983—)，女，博士，教授，从事药物新剂型与新技术研究。
E-mail：lyanhua1214@126.com

弱，因此其胃肠道出血、呼吸系统疾病等不良反应小[1]。但 **1** 水难溶性差、口服生物利用度低，严重影响了口服制剂的临床疗效。

采用新技术增加 **1** 水溶性和溶出度是提高体内吸收的首选策略。纳米混悬液（nanosuspension，NS）是纳米级（<500 nm）药物颗粒的胶体分散体，可通过不同的纳米化工艺生产[2—3]。NS 无需载体材料，不受包封率及载药量的制约，仅需少量稳定剂，因而没有赋形剂带来的溶血、过敏等毒性问题。稳定剂的主要作用是通过提供空间或离子屏障形成物理稳定结构[4]，从而有效阻止纳米级药物晶体的生长和团聚，增强稳定性。

1 晶体纳米化后粒径减小、比表面积增加，从而可提高溶出速率和生物利用度[5]。本研究采用超声辅助沉淀法制备 **1**-NS，通过考察稳定剂种类和浓度、水相与有机相比例等处方参数，以及超声功率比和超声时间等工艺参数，筛选并优化 **1**-NS 的处方工艺。此外，对 **1** 原料药和 NS 的形态及晶型进行表征，并使用计算机模拟[6]探究其机制。

1　仪器与试药

JY96-IIDN 型超声波粉碎机（宁波新芝生物科技股份有限公司，功率 10 ～ 200 W）；Nicopm 308 型激光粒度测定仪（美国 PSS 粒度分析仪公司）；D8 Advance 型 X 射线衍射仪（德国 Bruker AXS 公司）；RC12AD 型智能药物溶出仪（天津市天大天发科技有限公司）；UV-1780 型紫外分光光度计［岛津仪器（苏州）有限公司］；HT7800 型透射电镜（日本株式会社日立制作所）。

1 原料药（宁夏康亚药业有限公司，含量 98%，批号 20200222）；**1** 对照品（中国食品药品检定研究院，含量 99.9%，批号 100679-201903）；羟丙甲纤维素（HPMC，型号 SH-E50，批号 170441）、泊洛沙姆 188（批号 170715）、聚乙烯吡咯烷酮（PVP，规格 K30，批号 150601）和聚乙烯醇（PVA，批号 170421）（安徽山河药用辅料股份有限公司）；十二烷基硫酸钠（SDS，天津市光复精细化工研究所，批号 0002201989）；水为纯化水。

2　方法与结果

2.1　**1**-NS 的制备

称取适量 **1** 原料药加入 2 mL EP 管中，加入二甲基亚砜（DMSO）1 mL 制备 **1**-DMSO 有机相；移至 25 mL 烧杯中，加入纯化水 15 mL，置温水浴中超声至完全溶解。另取一定量的泊洛沙姆 188 和 HPMC，加至 100 mL 量瓶中，加入适量纯水，置温水浴中超声至完全溶解，最后加水定容制得水相。设置超声破碎仪的工作参数，在探头超声下，将 **1**-DMSO 有机相快速加至水相中，在冰浴中继续超声，超声完成后离心（7 104×*g*）30 min，去除上清液，向剩余物中加入同样体积的水相，然后涡旋 10 min，重悬得到 **1**-NS。

2.2　**1**-NS 处方和工艺的优化

2.2.1　**1**-NS 粒径与多分散性指数（PDI）的测定

取一定量的 **1**-NS，用蒸馏水适当稀释成均匀的混悬液，在室温（25 ℃）下用激光粒度测定仪（设定介质系数为 1.333，折光率为 3%）测定其粒径、PDI 及 ζ 电位，每个样品平行测定 3 次[7]。

2.2.2　处方筛选

2.2.2.1　稳定剂种类

分别选用表面活性剂（泊洛沙姆 188、SDS）和高分子聚合物（HPMC、PVP K30、PVA）作为稳定剂制备 **1**-NS。固定处方中的主药用量为 40 mg，制备稳定剂体积分数为 0.5%的水相，制备时超声功率比 30%，超声时间 25 min，水相和有机相体积比为 10 ∶ 1。每种稳定剂分别平行制备 3 批 **1**-NS，测定并分析各组 **1**-NS 的粒径、PDI 和稳定性[8]，结果如表 1 所示。

由表 1 可见，以表面活性剂 SDS 作为稳定剂制备的 **1**-NS 粒径较大，达到 505.7 nm，且静置后出现大量沉淀，稳定性较差。以泊洛沙姆 188 作稳定剂制备的 **1**-NS 粒径较小，且较稳定。以高分子聚合物 HPMC、PVP K30、PVA 作稳定剂制备的 **1**-NS 粒径分别为 374.4、447.0、392.8 nm。其中，PVA 作稳定剂时制品的稳定性较优，但粒度分布偏大；含 HPMC 的 **1**-NS 粒径最小，但稳定性相对较差。

为获得粒径较小且较稳定的纳米混悬液，选择高分子聚合物和表面活性剂的组合作为联合稳定剂。基于上述结果，在泊洛沙姆 188 中加入不同的高分子聚合物（HPMC、PVP K30、PVA），并固定

表 1 稳定剂种类对 1-NS 的粒径、PDI 及稳定性的影响（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.1 Effect of Stabilizer Type on Particle Size, PDI and Stability of **1**-NS ($\bar{x}\pm s$, n=3)

稳定剂类型	稳定剂名称	粒径/nm	PDI	ζ 电位/mV	室温静置 48 h
表面活性剂	泊洛沙姆 188	375.3±13.2	0.183±0.007	－33.7	几乎无沉淀
	SDS	505.7±16.8	0.159±0.051	－30.5	大量沉淀
高分子聚合物	HPMC	374.4±12.3	0.175±0.025	－12.9	少量沉淀
	PVP K30	447.0±14.2	0.160±0.015	－1.03	少量沉淀
	PVA	392.8±16.2	0.286±0.046	0.17	无沉淀
表面活性剂+高分子聚合物	泊洛沙姆 188+HPMC	363.5±15.0	0.160±0.013	－21.3	无沉淀
	泊洛沙姆 188+PVP K30	437.2±8.47	0.164±0.015	－12.5	少量沉淀
	泊洛沙姆 188+PVA	424.8±5.36	0.153±0.023	－20.3	无沉淀

处方中 2 种类型稳定剂的体积分数均为 0.5%，同上制备 **1**-NS 并进行测定。由表 1 中的结果可见，以泊洛沙姆 188 和 PVP K30 作为联合稳定剂制备的 **1**-NS 静置后出现沉淀，提示稳定性差；而泊洛沙姆 188 分别与 HPMC 和 PVA 作为联合稳定剂制备的 **1**-NS 静置后无沉淀产生，稳定性较优，相对而言前者的粒径更小。综合来看，以 0.5% 泊洛沙姆 188 和 0.5% HPMC 作为联合稳定剂制备的 **1**-NS 的 ζ 电位为 －21.3 mV，粒度分布均匀，稳定性较好，故选用。

2.2.2.2 联合稳定剂的用量

表面活性剂泊洛沙姆 188 和高分子聚合物 HPMC 的体积分数如表 2 所示，其他处方量同“**2.2.2.1**”项，分别平行制备 3 批 **1**-NS，考察各组 **1**-NS 的粒径、PDI，并观察静置稳定性。

表 2 稳定剂体积分数对 1-NS 的粒径和 PDI 的影响（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.2 Effect of Volume Fraction of Stabilizer on Particle Size and PDI of **1**-NS ($\bar{x}\pm s$, n=3)

泊洛沙姆 188 体积分数 /%	HPMC 体积分数 /%	粒径/nm	PDI
0.2	0.2	302.6±26.2	0.182±0.018
0.2	0.5	323.2±17.2	0.197±0.015
0.2	0.8	330.0±26.7	0.209±0.019
0.5	0.2	312.3±20.0	0.196±0.017
0.5	0.5	328.4±23.2	0.193±0.005
0.5	0.8	335.0±36.9	0.228±0.034
0.8	0.2	319.3±14.4	0.209±0.015
0.8	0.5	341.1±25.0	0.167±0.017
0.8	0.8	353.0±23.1	0.197±0.002

由表 2 可见，随着表面活性剂或高分子聚合物用量的增加，使用联合稳定剂的 **1**-NS 的粒径整体呈上升趋势。原因可能是在陈化过程中，稳定剂过多会导致体系界面能增加，从而加快纳米粒的聚集，使颗粒平均尺寸增大。此外，表 2 中 9 种处方的 **1**-NS 静置 48 h 后均未出现沉淀，外观也无明显变化。综合比较，以 0.2% 泊洛沙姆 188 和 0.2% HPMC 作为联合稳定剂时制备的 **1**-NS 效果最佳。

2.2.2.3 水相和有机相的体积比

采用超声辅助沉淀法，保持处方中的主药用量为 40 mg，配制体积分数均为 0.2% 的泊洛沙姆 188 和 HPMC 作为联合稳定剂，选用表 3 中的水、油两相体积比（10 ∶ 1、20 ∶ 1、30 ∶ 1），其他处方量同“**2.2.2.1**”项，各平行制备 3 批 **1**-NS，考察各组 **1**-NS 的粒径、PDI，并观察静置稳定性。

表 3 水相和有机相体积比对 1-NS 的粒径和 PDI 的影响（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.3 Effect of Volume Ratio of Aqueous Phase to Organic Phase on Particle Size and PDI of **1**-NS ($\bar{x}\pm s$, n=3)

水、油两相体积比	粒径/nm	PDI
10∶1	332.1±31.5	0.530±0.007
20∶1	295.6±12.3	0.186±0.025
30∶1	281.3±7.8	0.228±0.018

由表 3 可见，随着水相与有机相体积比的增加，纳米混悬液的粒径呈下降趋势，水、油两相体积比为 30 ∶ 1 时 **1**-NS 的粒径整体较小。水、油两相体积比为 10 ∶ 1 时，所得 **1**-NS 的 PDI 过大，即表明粒度分布均一性差，且放置 7 d 后，出现少量沉淀，放置 15 d 后出现大量沉淀；而水、油两相体积比为 20 ∶ 1、30 ∶ 1 时制备的 **1**-NS 未出现沉淀，外观无明显变化。水、油两相体积比越大，则药物含量越低、NS 体系黏度越低，有利于超声振动能量的

传播，同时也有利于沉淀过程中药物在水相和油相之间的扩散。水、油两相体积比为 30 ∶ 1 时制品粒径为 281.3 nm，且稳定性良好，故选用。

2.2.3 工艺优化

2.2.3.1 探头超声功率比

在上述优选条件的基础上，选用表 4 所示的超声功率比制备 **1**-NS，考察各组 **1**-NS 的粒径、PDI，并观察静置稳定性。结果表明，随着超声功率比的增大，所得 **1**-NS 的粒径呈现先减小后增大的趋势。当超声功率较小时，随着超声功率增大，更多的超声能量转化为 **1**-NS 的分子势能，使药物粒径减小、比表面积增加。当超声功率比为 50%时 **1**-NS 的粒径达到最低值（271.9 nm）。当超声功率比继续增大时，药物纳米晶体变得不稳定，更易出现聚集，导致 **1**-NS 粒径和 PDI 相对增加，且超声功率过大时易产生泡沫，故超声功率比选用 50%。

表 4　超声功率比对 1-NS 的粒径和 PDI 的影响（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.4　Effect of Ultrasonic Power Ratio on Particle Size and PDI of **1**-NS ($\bar{x}\pm s$, n=3)

超声功率比/%	粒径/nm	PDI
30	296.5±9.8	0.228±0.223
40	278.4±9.4	0.203±0.016
50	271.9±6.7	0.171±0.045
60	294.8±7.7	0.208±0.044

2.2.3.2 探头超声时间的优化

在上述优选条件的基础上，选用表 5 所示的超声时间制备 **1**-NS，每种条件分别平行制备 3 批，考察各组 **1**-NS 的粒径、PDI，并观察静置稳定性。结果表明，随着超声时间的增加，药物粒径逐渐减小，且超声时间为 25 ～ 35 min 所得制品的粒径差异相对较小，提示继续增加超声时间，纳米药物粒径进一步减小的可能性较低，反而会浪费能量。所以，超声时间选择 35 min。

2.3 **1**-NS 含量测定

采用上述所得的优化处方和工艺，运用超声辅助沉淀法制备 3 批 **1**-NS。取纳米混悬液 5 mL 加甲醇定容至 50 mL，精密量取 1 mL 于 10 mL 量瓶中，配成 80 μg/mL 的供试品溶液。使用紫外分光光度计在 362 nm 处测定 3 批供试品的吸光度值，由外标法计算得 **1**-NS 中 **1** 含量分别为 99.89%、100.16%和 99.31%。结果显示，在制备 **1**-NS 过程中药物含量基本保持不变。

表 5　不同超声时间对 1-NS 的粒径和 PDI 的影响（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.5　Effect of Ultrasonic Time on Particle Size and PDI of **1**-NS ($\bar{x}\pm s$, n=3)

超声时间/min	粒径/nm	PDI
20	287.9±9.8	0.164±0.030
25	271.9±6.7	0.171±0.050
30	269.8±5.2	0.187±0.030
35	263.8±0.5	0.189±0.030

2.4 纳米混悬液的固化

按优化处方与工艺制备 3 批 **1**-NS 并测定其初始粒径、PDI 及 ζ 电位。然后，向 **1**-NS 中加入冻干保护剂，在 －80 ℃预冻 12 h，再于 －40 ℃冷冻 8 h，随后在 12 ℃下加热升华 4 h，得 **1**-NS 冻干粉末 [9]。使用含联合稳定剂的水相将 **1**-NS 冻干粉末复溶，测定其粒径、PDI 及 ζ 电位。结果表明，新鲜制备的 3 批 **1**-NS 具有淡蓝色乳光，室温静置 48 h 后未见沉淀，粒径为 265.9 ～ 284.2 nm，PDI 为 0.146 ～ 0.202，平均 ζ 电位为 －20.54 mV，表明其稳定、均一。3 批 **1**-NS 冻干粉末外观基本未见坍塌、皱缩，在复溶过程中能快速分散形成具有淡蓝色乳光的溶液，室温静置 48 h 后未见沉淀，粒径为 329.4 ～ 344.6 nm，PDI 为 0.205 ～ 0.276，平均 ζ 电位为 －17.05 mV，表明其稳定性和重现性良好。3 批 **1**-NS 冻干前后的粒径和 ζ 电位如图 1 所示，可见冻干粉复溶后，药物颗粒的粒径和 PDI 相比冻干前增大、ζ 电位减小。

2.5 计算机模拟

2.5.1 分子对接与分子动力学模拟

首先，利用 Materials Studio 8.0 软件建立载体的初始三维结构；其次，通过“Forcite”模块进行结构优化，获得所有分子能量最低时的优势构象；最后，通过“Blends”模块使用“结合能（binding energies）”功能进行分子对接，确定最佳的对接方式，并计算分子对接的最低结合自由能（ΔG）[10]，结果如图 2 所示。

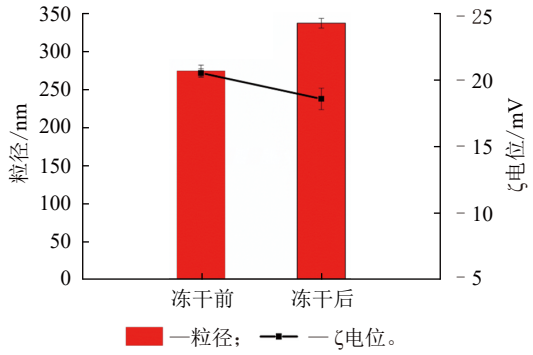


图 1　冷冻干燥前后 1-NS 粒径及 ζ 电位的变化（*n*=3）

Fig.1　Changes in Particle Size and ζ Potential of **1**-NS before and after Freeze-drying (*n*=3)

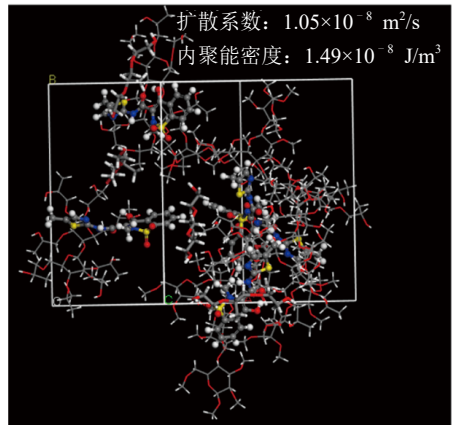


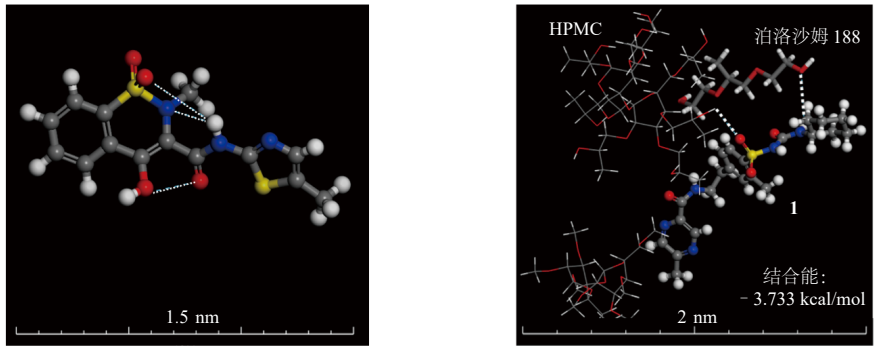
图 3　1-NS 的分子动力学模拟图

Fig.3　Molecular Dynamic Simulation Diagram of **1**-NS

然后，照处方中药物与聚合物比例（**1**、HPMC 与泊洛沙姆 188 质量比为 4 ∶ 1 ∶ 1）使用“Amorphous Cell”模块构建 NS 体系，使用“Forcite”模块对结构进行优化，最后根据默认参数对 **1**-NS 系统进行分子动力学模拟，输出扩散系数用于进一步分析，结果如图 3 所示。

2.5.2　计算机模拟结果

药物与载体之间存在着多种分子间作用力，其中氢键为主要作用力（如图 2 中白色虚线所示）。氢键可影响溶解度，分子内氢键降低了物质的溶解度，而分子间氢键可增加物质的溶解度[11]。由图 2 可见，由于氧原子和氮原子具有较强的电负性，**1** 分子内存在的酰胺基团和苯并噻唑环可形成分子内氢键，结合能为 5.485 kcal/mol，这可能是 **1** 溶解度低的原因。**1** 的酰胺键可与泊洛沙姆 188 的羟基形成氢键，两者结合能为 －2.935 kcal/mol；还可与 HPMC 的羟基之间形成氢键，两者结合能为 －7.702 kcal/mol。在以泊洛沙姆 188 和 HPMC 为联合稳定剂的纳米混悬体系中，**1**、HPMC 与泊洛沙姆 188 三者结合能为 －3.733 kcal/mol。从能量的角度来看，最低结合能越小，分子间作用力越大。由此可见，含联合稳定剂的纳米混悬体系相对单一稳定剂体系的分子间相互作用更强、稳定性更好；而且分子间氢键的存在使得 **1** 的溶解度增大，这些结论与前述筛选试验结果一致。同时，联合稳定剂提供了一定的空间位阻效应，可以起到诱导纳米粒子稳定悬浮的作用，进一步增加 **1**-NS 稳定性。



A　　B

图 2　1（A）及采用联合稳定剂制备的 1-NS（B）的分子对接图

Fig.2　Molecular Docking Diagrams of **1** (A) and **1**-NS (B) Prepared with Combined Stabilizers

在分子动力学模拟中，药物分子的扩散程度通过扩散系数来表示。结果显示，**1** 原料药与采用联合稳定剂制备的 **1**-NS 的扩散系数分别为 1.24×10^{-9} 和 1.05×10^{-8} m^2/s，表明 **1** 在纳米混悬液体系中的扩散速度较快，这有利于增强纳米药物的稳定性，防止药物聚集。

2.6　1-NS 冻干粉末的表征

2.6.1　透射电镜（TEM）分析

使用 TEM 观察 **1** 原料药、**1**-NS 冻干粉末的表观形态，结果如图 4 所示。

从图 4 可见，**1** 原料药粒径较大，呈柱状，团聚严重，而相应的 **1**-NS 冻干粉末则粒径较小，且分散较均匀。

2.6.2　X 射线衍射（XRD）分析

使用 X 射线衍射技术探究纳米化之后药物晶型的变化情况及冻干粉末的稳定性。分别取 **1** 原料药、泊洛沙姆 188、HPMC、物理混合物（**1**、HPMC 与泊洛沙姆 188 质量比为 4 ∶ 1 ∶ 1）和 **1**-NS 冻干粉末（于 40 ℃、相对湿度 75%条件下放置 10 d，分别于 0、5、10 d 时取样检测）适量，进行 XRD 分析。

XRD 的测试条件：铜靶，衍射角（2θ）为 4(°)/min，扫描范围为 0 ～ 40°，结果如图 5 所示。

从图 5 可知，HPMC 无明显衍射峰，表明其为无定形状态；而 **1** 原料药和泊洛沙姆 188 存在明显的衍射峰，说明原料药是以晶体形式存在的。**1**-NS 冻干粉、物理混合物的晶体衍射峰均与原料药相似，说明制备 **1**-NS 时药物晶型没有实质性变化。但 **1**-NS 冻干粉末的晶体衍射峰要弱于物理混合物，原因是制备过程中药物粒径减小且稳定剂的存在有利于减少药物聚集，导致结晶度降低。粒径减小与结晶度降低在一定程度上可影响药物的溶出度行为，有利于提高 **1** 的溶出度。**1**-NS 冻干粉在 40 ℃放置 5 和 10 d，其 XRD 图谱与初始时图谱相比未见明显变化，**1** 在 **1**-NS 体系中仍以晶体状态存在，表明 **1**-NS 冻干粉末具有良好的稳定性。

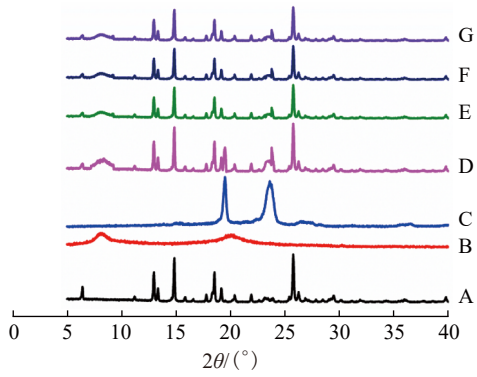
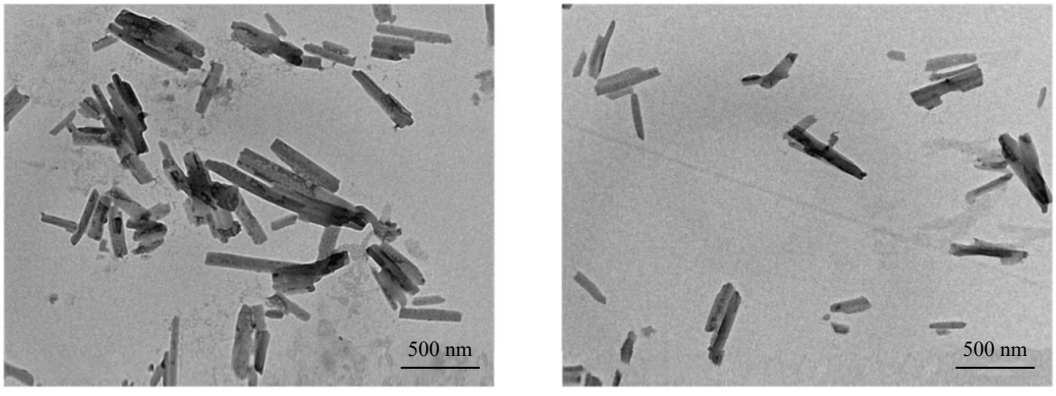


图 5　1（A）、**泊洛沙姆 188**（B）、**HPMC**（C）、**物理混合物**（D）**及 1-NS 冻干粉**［0 d 样（E）、5 d 样（F）及 10 d 样（G）］**的 XRD 图谱**

Fig.5　XRD Patterns of **1**(A), Poloxamer 188(B), HPMC(C), Physical Mixture(D) and Freeze-dried **1**-NS[0-(E), 5-(F) and 10-day(G) Samples]

2.7　体外溶出测定

照《中华人民共和国药典》2020 年版四部



A　　B

图 4　1 原料药（A）**与 1-NS 冻干粉末**（B）**的 TEM 照片**（×10 000）

Fig.4　TEM Images of **1**(A) and Freeze-dried Powder of **1**-NS(B) (×10 000)

0931 分别对 **1**-NS、物理混合物及 **1** 原料药进行溶出度的测定，溶出介质为 pH 6.0 和 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液 900 mL，温度为 (37±0.5) ℃，溶出转速 50 r/min。于投药后 5、15、30、45、60、90、120 min 取样 10 mL（及时添加同温等量溶出介质），经 0.45 μm 的微孔滤膜过滤，使用紫外分光光度计在 362 nm 处测定其吸光度。由外标法计算溶出液中的药物含量，绘制溶出曲线，结果如图 6 所示。

由图 6 可见，**1** 原料药在 pH 6.0 和 pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液中 120 min 溶出率为 37.48%和 50.88%，而 **1**-NS 在 15 min 时溶出率达 70%和 80%。并且溶出速率明显优于原料药和物理混合物，可见将 **1** 制备成纳米混悬液，其溶出程度和溶出速率得到显著提高。

3 结论

本研究采用超声辅助沉淀法成功制备了 **1**-NS。经筛选确定以 0.2%泊洛沙姆 188 和 0.2% HPMC 作为联合稳定剂，工艺参数为超声功率比 50%，超声时间 35 min。所制备的 **1**-NS 分散均匀，经过超声和冷冻干燥处理后，**1** 仍以晶体形式存在，且冻干粉末稳定性良好。

1 原料药在酸性、弱酸性介质及水中的溶出较慢，严重影响药物吸收，因此提高其在酸性、弱酸性及水中的溶解度及溶出速率是提高其口服吸收的关键。体外试验结果提示，在 pH 6.0 和 pH 6.8 的介质中 **1**-NS 的溶出速率和程度显著高于原料药及物理混合物，为提高 **1** 口服制剂的疗效提供了新的研究思路。

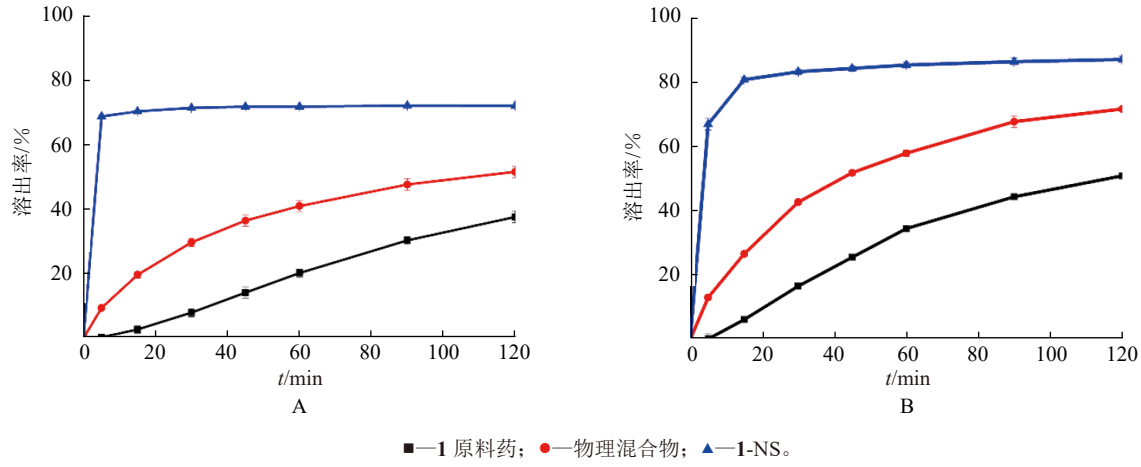


图 6 1、物理混合物、1-NS 在 pH 6.0（A）**和 pH 6.8**（B）**介质中的溶出曲线**（*n*=3）

Fig.6 Dissolution Curves of **1**, Physical Mixture and **1**-NS in pH 6.0 (A) and pH 6.8 (B) Media (*n*=3)

参考文献：

[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] KARAKUCUK A, CELEBI N. Investigation of formulation and process parameters of wet media milling to develop etodolac nanosuspensions [J]. *Pharm Res*, 2020, **37**(6): 111.

[3] LIU T, YU X, YIN H. Study of top-down and bottom-up approaches by using design of experiment (DoE) to produce meloxicam nanocrystal capsules [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, **21**(3): 79.

[4] 邓向涛，张文周，张智强. 钩藤碱纳米混悬剂缓释片制备、优化与体外释放评价[J]. 中草药，2020，**51**(20)：5128-5136.

[5] BARTOS C, SZABÓ-RÉVÉSZ P, BARTOS C, *et al*. The effect of an optimized wet milling technology on the crystallinity, morphology and dissolution properties of micro- and nanonized meloxicam [J]. *Molecules*, 2016, **21**(4):

507.

[6] ZHU Y, YAN J, LIU C, *et al*. Modeling interactions between a β-*O*-4 type lignin model compound and 1-allyl-3-methylimidazolium chloride ionic liquid [J]. *Biopolymers*, 2017, **107**(8): e23022.

[7] 曾艳玲, 盘赛昆. 基于纳米混悬技术盐酸齐拉西酮胶囊的制备及质量评价[J]. 中国医院药学杂志, 2021, **41**(14): 1423-1429.

[8] 连王权, 沈成英, 申宝德, 等. 微型化介质研磨法制备延胡索乙素纳米混悬剂[J]. 沈阳药科大学学报, 2020, **37**(3): 202-209.

[9] 葛云龙, 赵修华, 祖元刚, 等. 姜黄素纳米粒冻干粉的反溶剂法制备工艺优化及溶出特征[J]. 中草药, 2016, **47**(14): 2447-2453.

[10] 刘阳丹, 邸　欣, 王　鑫, 等. 分子模拟技术对布洛芬固体分散体稳定性分子机制的预测[J]. 沈阳药科大学学报, 2017, **34**(5): 362-368.

[11] ZHAO H, LIU C, YANG D, *et al*. Molecular mechanism of ion-pair releasing from acrylic pressure sensitive adhesive containing carboxyl group: roles of doubly ionic hydrogen bond in the controlled release process of bisoprolol ion-pair [J]. *J Control Release*, 2018, **289**: 146-157.

（上接第561页）

[15] DAMMAK I, SOBRAL P J D A, AQUINO A, *et al*. Nanoemulsions: using emulsifiers from natural sources replacing synthetic ones—a review [J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2020, **19**(5): 2721-2746.

[16] ZHANG J J, LI J B, JU Y, *et al*. Mechanism of enhanced oral absorption of morin by phospholipid complex based self-nanoemulsifying drug delivery system [J]. *Mol Pharm*, 2015, **12**(2): 504-513.

[17] WANG Y Y, PI C, FENG X H, *et al*. The influence of nanoparticle properties on oral bioavailability of drugs [J]. *Int J Nanomed*, 2020, **15**: 6295-6310.