

# 美洛昔康制剂的研究开发及临床应用进展

李健和<sup>1\*</sup>, 胡焰<sup>2</sup>, 易利丹<sup>1</sup>, 李湘娟<sup>3</sup>, 谭伯容<sup>3</sup>, 彭六保<sup>1#</sup>(1.中南大学湘雅二医院药学部,长沙 410011;2.中南大学药学院,长沙 410013;3.长沙医学院,长沙 410219)

中图分类号 R978.1;R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)02-0162-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.02.26

**摘要** 目的:综述美洛昔康制剂的研究开发及临床应用,供临床和新药研发参考。方法:在PubMed、Medline、荷兰《医学文摘》(EMBASE/EM)、《国际药学文摘》(IPA)及中国知网(CNKI)等数据库中对2012年3月之前有关美洛昔康制剂开发及临床应用的相关文献进行检索,并结合生产企业提供的资料以及会议摘要等综述了美洛昔康制剂的研究开发及临床应用。结果:研究开发的美洛昔康制剂有:片剂、凝胶剂、眼用剂、栓剂、贴剂、滴丸剂、乳剂、缓释制剂、注射剂、膜剂等;其临床应用有效安全。结论:为促进临床安全合理用药及进一步开发新型的美洛昔康制剂提供了依据与参考。

**关键词** 美洛昔康;制剂开发;临床试验

美洛昔康(Meloxicam)为烯醇酰胺类非甾体抗炎药,由德国勃林格殷格翰公司创制,结构与吡罗昔康、替诺昔康相似,具有独特的药效学和药动学特点,可选择性抑制环氧化酶2(COX-2),显示出较高的抗炎活性和解热镇痛作用以及较低胃肠道、肾脏副作用,主要用于类风湿性关节炎、骨关节炎等疾病的治疗。考虑到药物本身特性、患者特殊用药需求、进一步提高药物疗效及降低药物潜在副作用等,非甾体抗炎药各种适宜剂型的研究开发正成为国内外的研究热点。在PubMed、Medline、荷兰《医学文摘》(EMBASE/EM)、《国际药学文摘》(IPA)和中国知网(CNKI)等数据库中对2012年3月之前有关美洛昔康制剂研究开发与临床应用的相关文献进行检索,并结合生产企业提供的资料以及会议摘要等综述了美洛昔康制剂的研究开发及临床应用,供临床和新药研发参考,以促进临床安全合理用药,为进一步开发新型的美洛昔康制剂提供依据。

## 1 口服制剂

### 1.1 普通片

以溶出度作为考察指标,筛选出美洛昔康片的最佳处方为每片含美洛昔康7.5 mg、二水枸橼酸钠11.25 mg、乳糖90 mg、交联聚维酮1.5 mg、硬脂酸镁1.2 mg、微粉硅胶1.2 mg。该片剂溶出度在30 min内能达到90%以上,与对照片剂莫比可相比,两者溶出相似<sup>[1]</sup>。

### 1.2 口腔崩解片

采用正交设计法优化得美洛昔康口腔崩解片的最佳处方为每片含美洛昔康7.5 mg、交联聚乙烯吡咯烷酮20 mg、甘露醇140 g、聚乙烯吡咯烷酮3.0 mg、聚山梨脂80 0.2 mg、阿斯巴甜2.7 mg和草莓香精1.8 mg。该片剂崩解时限小于30 s,在10 min左右完全溶出;而普通市售片剂莫比可在45 min溶出80%<sup>[2]</sup>。美洛昔康口腔崩解片生物等效性评价试验表明,美洛昔康口腔崩解片与莫比可片的主要药动学参数均无显著性差

必要时及时进行治疗,最大限度地减少人为ADR的发生。

1 159例ADR中,奥沙利铂的ADR发生率最高,有96例。奥沙利铂是第3代铂类抗肿瘤药,广泛用于胃肠道肿瘤的治疗。近年来报道的奥沙利铂ADR有过敏反应、药物热、喉痉挛、尿失禁、周围神经炎等<sup>[4]</sup>。我院奥沙利铂的ADR涉及消化系统、神经系统、皮肤及其附件等。虽然奥沙利铂发生的ADR不严重,但也应密切监测患者临床表现,一旦出现ADR,应及时对症处理。与我院2006—2007年监测到的ADR发生情况相比较,当时引起ADR最多的药物是加替沙星,该药也因为对血糖的影响在美国退市,近几年在我院也基本停用该药,故加替沙星引起的ADR较少。

我院2011年共收集1 159例ADR,一方面由于自从2009年我院引进军队ADR上报系统后,ADR上报程序简化、效率提高,ADR上报数量明显增加;另一方面我院不断加强ADR

的管理工作,将其纳入质控考评系统,同时加强对医师、护士的宣教,使得全体医务工作者上报ADR的意识大大加强。我们建议临床在使用药物时应严格按药品说明书给药,控制滴注速度,密切观察患者病情,尽量避免ADR发生。最后我们也要充分认识到ADR监测工作的重要性,积极参与ADR监测工作,以促进临床合理用药和提高药事服务质量。因此必须采取有效的制度和措施加强ADR监测和上报工作,并定期进行统计分析,掌握ADR发生的特征与规律,以保证患者用药合理、安全、有效。

## 参考文献

- [1] 程斌,杨国浓.89例肿瘤患者药物不良反应分析[J].中国现代应用药学,2007,24(6):516.
- [2] 王俊,王奕,程鹏.27例药物不良反应报告分析[J].中国医院药学杂志,2009,29(4):338.
- [3] 张爱琴,白玉国,刘翔.我院2004年药品不良反应分析[J].中国医院药学杂志,2006,26(5):617.
- [4] 郝培,许元,李成建.奥沙利铂不良反应[J].中国误诊学杂志,2011,10(11):28.

(收稿日期:2012-09-04 修回日期:2012-10-20)

\* 副主任药师,硕士研究生导师,硕士。研究方向:新药开发、药物经济学研究。电话:0731-85292093。E-mail:lijianhexy@126.com

# 通信作者:主任药师,博士研究生导师。研究方向:临床药学、药物经济学研究。电话:0731-85292128。E-mail:pengliubao@126.com

异,二者具有生物等效性<sup>[3]</sup>。

### 1.3 分散片

以乳糖、微晶纤维素为稀释剂,阿斯巴甜为甜味剂,聚乙烯吡咯烷酮醇溶液为黏合剂,微粉硅胶、硬脂酸镁为润滑剂,低取代羟丙纤维素为崩解剂,采用崩解剂内加和外加相结合的方法制备了美洛昔康分散片。该片剂稳定性良好,在1 min内全部崩解,符合分散片的各项质量指标。

### 1.4 肠溶片

类风湿性关节炎通常在清晨加重,服用一般片剂,清晨浓度较低,达不到最佳治疗效果。根据时辰药理学,需要调整用药时间。据此,以美洛昔康为模型药物,欧巴代 OY-P-7171 为肠溶包衣材料,Eudragit NE 30D为延时脉冲包衣材料制备2种包衣片,用释放度测定法考察影响药物释放的因素。结果组合制剂在人工胃液中不释放药物;在人工肠液中可以实现2次脉冲释药,释药时滞分别约为2 h和4 h。类风湿性关节炎患者睡前服用组合包装1组2片,每日1次,不仅可以减少胃刺激、降低不良反应,而且美洛昔康延时脉冲释药包衣片可以安全停留在胃肠道中,到早晨关节炎加重阶段时药物突释,缓解疼痛,可满足关节炎时辰药理学治疗要求,提高患者顺应性<sup>[4]</sup>。

### 1.5 其他

在生物利用度研究中,16名志愿者随机给予美洛昔康口服混悬剂或胶囊剂15 mg;28例骨关节炎患者每日随机口服混悬剂或胶囊剂7.5 mg,并评价口服混悬剂的疗效。结果发现,新型口服混悬剂与胶囊剂生物等效,且前者单次给药后吸收更快;骨关节炎患者对这2种剂型的耐受性和疗效无统计学差异。患者对口服混悬剂的依从性好,在临床应用中可代替胶囊剂。另,20名健康男性志愿者随机交叉单剂量口服美洛昔康颗粒剂或片剂15 mg,二者具有生物等效性<sup>[5]</sup>。

采用分层药物黏结剂羟丙基甲基纤维素、增溶剂 $\beta$ -环糊精制成710~850  $\mu\text{m}$ 的美洛昔康核芯(载药量4.8%, $m/m$ ),然后用丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸的共聚物(Eudragit FS 30 D)包衣,开发一种包含美洛昔康且表面覆盖Eudragit FS 30 D的结肠定位释放小球,并且评价其体外释放和在Beagle犬的体内吸收。当包衣量为15%( $m/m$ ),厚度约为28  $\mu\text{m}$ 时,呈球形且表面光滑。其体外药物释放与pH值相关(pH1.2时0释放;pH6.8时6%释放;pH7.0时52%释放;pH7.2时100%释放;pH7.4时3 h后100%释放),可见胃部能完全阻止该药的释放。Beagle犬的体内吸收试验显示,与未包衣制剂 $t_{\text{max}}$ (0.6 $\pm$ 0.3)h相比,包衣制剂 $t_{\text{max}}$ (3.0 $\pm$ 0.8)h,美洛昔康的吸收显著延迟( $P<0.05$ );虽然口服给药后包衣制剂的AUC<sub>0-96h</sub>(142.5 $\pm$ 59.6) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 比未包衣(180.8 $\pm$ 61.9) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 的小,但这2种制剂的AUC<sub>0-96h</sub>并无显著差异( $P>0.05$ )。结果表明当美洛昔康包衣15%( $m/m$ )Eudragit FS 30 D后,可制成结肠定位释放制剂,但是这种聚合物对药物的生物利用度并无显著影响<sup>[6]</sup>。

## 2 凝胶剂

以壳聚糖-甘油-硼砂凝胶为载体制备了一种新型的、可注射的、具有缓释作用的美洛昔康温敏凝胶,考察温度、pH值、甘油与壳聚糖的比例对凝胶形成的影响,同时考察样品的体外释放行为。结果温度为37  $^{\circ}\text{C}$ 、pH为7.0、甘油与壳聚糖比例为3:10时凝胶形成时间最短;样品释放288 h时平均累积释放率达76%<sup>[7]</sup>。

以薄膜超声法制备美洛昔康脂质体,并将其制备成凝胶剂。所得脂质体外观圆整,分布较均匀,平均包封率(67.8 $\pm$ 1.2)%;所得凝胶剂稳定性良好<sup>[8]</sup>。

通过正交试验优选出美洛昔康温敏性水凝胶处方为:美洛昔康0.5 g,聚乙二醇400 8 g,泊洛沙姆P407、P188均为15 g,7%氢氧化钠溶液20 ml,氮酮4 ml,蒸馏水加至100 g。该处方设计合理,制备工艺简单,质量稳定可控<sup>[9]</sup>。

探讨美洛昔康凝胶对佐剂性关节炎(AA)大鼠的治疗作用以及治疗效果与美洛昔康凝胶血药浓度和局部药物浓度之间的关系<sup>[10]</sup>。采用佛氏完全佐剂诱导大鼠AA,用爪肿测量仪(Volume meter)测定大鼠足爪容积,用HPLC测定美洛昔康凝胶的血药浓度和足爪局部药物浓度,将足爪肿胀度与美洛昔康凝胶的血药浓度或局部药物浓度作相关分析。结果美洛昔康凝胶(3.75、7.5、15 mg/kg)外用对AA大鼠原发性和继发性炎症均有抑制作用,大鼠胃肠道黏膜出血和溃疡比灌胃组少。美洛昔康凝胶组大鼠血药浓度低于美洛昔康片剂组,足爪局部药物浓度则明显高于美洛昔康片剂组;AA大鼠继发性足爪肿胀度与美洛昔康凝胶的足爪局部药物浓度间呈显著负相关。

采用薄膜分散法制备0.5%美洛昔康囊泡水化凝胶剂且用卡拉胶诱导鼠爪水肿的方法评价其抗炎活性。结果用司盘60和胆固醇以6:4的物质的量之比以及20 mg美洛昔康制得的囊泡制剂包封率最高且其微粒大小为187.3 nm。与游离美洛昔康和吡罗昔康凝胶相比,美洛昔康囊泡凝胶抑制水肿百分率最高。可见囊泡大小和胆固醇含量成反比,随着胆固醇物质的量之比的增加,双分子层的稳定性增加,渗透率降低,从而导致美洛昔康的包封率降低。囊泡可以作为美洛昔康经皮传递的一个很有潜力的载体<sup>[11]</sup>。

采用分散法,以卡波姆940、卡波姆934作为速率控制聚合物和1%~2%的聚山梨酯80、油酸、芝麻油作为吸收促进剂制成美洛昔康凝胶。评价凝胶的含药量、pH值、黏度、铺展性、可挤压性、体外药物渗透性、药物释放动力学特征、生物黏附性以及加速稳定性。结果所有的凝胶制剂均非常透明且均匀,含药量均超过93%;与具有较好生物黏附性且遵循零级动力学的其他制剂相比,包含1%( $m/m$ )卡波姆934和2%芝麻油的制剂的释放度为99%。所有制剂的渗透系数范围为(0.2~0.4) $\times 10^{-3}$   $\text{cm}^2/\text{h}$ 。结果经过统计学比较,发现其间具有良好的相关性,而且药物的释放速率随吸收促进剂浓度的增大而增大<sup>[12]</sup>。

采用N-甲基吡咯烷酮和卡波姆Ultrez 10<sup>®</sup>分别作为增溶剂和凝胶聚合物制备了美洛昔康凝胶。根据理化参数如pH值、黏度、可铺展性来评价美洛昔康凝胶的优劣,并进行家兔皮肤刺激性试验、鼠皮渗透性试验和稳定性加速试验,在鼠体内研究其抗炎活性,并与市售的0.5%吡罗昔康凝胶比较。结果美洛昔康凝胶对家兔皮肤无刺激性,12 h后美洛昔康通过鼠皮的累积渗透量为(3.0 $\pm$ 1.2)mg/cm。美洛昔康凝胶较吡罗昔康凝胶在鼠体内表现出更为显著的抗炎活性<sup>[13]</sup>。

为调节凝胶化行为,制备含壳聚糖和丙三醇的热敏水化凝胶,然后在热敏凝胶中引入一种O/W乳剂,开发出一种能持续释放药物的多相凝胶系统。选择美洛昔康作为模型药物并研究其释放行为。研究发现pH值、壳聚糖分子质量和丙三醇的浓度可以显著影响凝胶的形成,当壳聚糖分子质量为950 kD、丙三醇含量为30%~60%时能制成一种与pH相关的热敏凝胶系统。壳聚糖-丙三醇凝胶和壳聚糖-丙三醇-乳剂凝胶系统均可应用于药物传递,其释放均符合Higuchi模式,且后者的持续释放明显慢于前者。热敏水化凝胶系统可作为一种持续释放药物的载体,应用前景良好<sup>[14]</sup>。

制备含0.3%美洛昔康的羟丙纤维素凝胶,并在体外采用肉豆蔻酸异丙酯饱和的纤维素膜检测4种不同组合的溶剂(乙醇、乙二醇-聚乙二醇400、丙二醇、水)对美洛昔康的渗透作

用。结果包含2.5%羟丙纤维素和丙二醇-乙醇-水(1:1:1)的凝胶渗透性能最好,在此基础上,分别采用肉豆蔻酸异丙酯饱和的纤维素膜和尸体皮肤进行体外渗透实验,进一步研究3种不同渗透促进剂的不同浓度(二甲亚砜:1%、5%、10%;聚山梨酯20:1%、2%、5%;油酸:0.4%、1%、5%;薄荷醇:1%、2.5%、5%)对渗透的作用。结果表明,与对照凝胶剂相比,不同浓度的二甲亚砜和聚山梨酯20并不能改善美洛昔康的渗透率;薄荷醇使美洛昔康渗透量呈剂量依赖性增加,薄荷醇为5%时,渗透量峰值为 $(2.43 \pm 0.47) \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ ,具有显著性差异( $P < 0.001$ );油酸使美洛昔康的渗透量在1%浓度时达到峰值,在5%时反而下降。不同凝胶剂在角质层和真皮层测得的美洛昔康量无显著性差异<sup>[15]</sup>。

采用Higuchi模型和2种孔隙大小不同的人工膜,研究比较橄榄油脂质凝胶和卡波姆亲水凝胶中美洛昔康的释放速率和其流变学性质。结果显示采用橄榄油乳化剂(Olivem 900)制得的凝胶结果最优<sup>[16]</sup>。

### 3 眼用药剂

美洛昔康滴眼液是近来开发上市的一种选择性抑制COX-2的新型局部眼用药剂。在一个平行、随机、多中心、双盲的前瞻性研究中,评价了0.03%美洛昔康滴眼液与0.1%双氯芬酸钠滴眼液的疗效和安全性。2组均为行眼内晶状体手术且植入人工晶体的患者,术后第1~30天,均每天3次、每次1滴给药。抗炎评价指标为眼前房细胞、前房闪辉、睫状体充血、畏光、疼痛等。结果2组的评价指标值均显著降低,2组间的各项评价参数差异无显著性,均产生相同程度的灼痛和眼结膜充血,表明美洛昔康滴眼液有效安全<sup>[17]</sup>。

Cruz R等<sup>[18]</sup>评价了美洛昔康滴眼液对眼部炎症在COX-2活性及表达、炎症相关细胞因子表达和炎症方面的疗效。局部涂抹3%巴豆油3h诱发新西兰兔眼部炎症,然后每组每4h分别给予0.03%美洛昔康滴眼液和0.1%双氯芬酸钠滴眼液,收集每组兔结膜、角膜、眼房水及玻璃体液。结果给予美洛昔康72h后兔眼COX-2的活性(经由ELISA控制的PEG2水平)和表达(经由RT-PCR控制的mRNA)均受到了抑制,炎症得以缓解,且与时间呈相关性。与此同时,经双氯芬酸钠7d治疗,COX-2 mRNA或PGE2没有下降到正常水平。美洛昔康能抑制结膜内白介素6(IL-6)和胞内细胞因子(IFN- $\gamma$ )以及角膜内白介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的表达,然而双氯芬酸钠对结膜和角膜细胞因子表达均无作用。此外,美洛昔康还能使结膜IL-6和角膜IL-10的表达增加,然而双氯芬酸钠却无任何影响。表明美洛昔康对于抑制COX-2的表达、缓解炎症和抑制炎症相关因子表达方面较双氯芬酸钠更为有效。

### 4 栓剂

美洛昔康长期服用仍对胃肠道有较大的刺激性。根据临床需要,以聚氧乙烯单硬脂酸和聚乙二醇400为基质,热熔法制备美洛昔康栓剂;经直肠给药,首关效应减少,生物利用度提高,药效较持久,尤其适合昏迷、不能口服或有晨僵的关节炎患者<sup>[19]</sup>。

郭军华等<sup>[20]</sup>评价了美洛昔康栓剂治疗强直性脊柱炎(AS)患者的疗效和安全性,126例AS患者随机分为治疗组62例和对照组64例,分别应用美洛昔康栓和美洛昔康片,剂量均为15 mg/d,疗程6周。结果治疗组与对照组的总有效率分别为84.49%和77.42%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );2组不良事件发生率分别为12.90%和21.87%,不良事件主要集中在胃肠

道,无严重不良事件发生。研究表明美洛昔康栓对AS患者的止痛效果及安全性与美洛昔康片类似,且不良事件总发生率和单项最高不良事件发生率均低于片剂组。并经进一步研究证实,美洛昔康栓剂对AS患者止痛效果与吲哚美辛栓剂类似,在某些指标的改善上甚至更好,耐受性也优于吲哚美辛栓剂。

### 5 贴剂

为克服口服制剂带来的副作用,Yener G等<sup>[21]</sup>研究制备了美洛昔康和氯诺昔康经皮贴剂。通过研究与评价其物理性质、药物辅料的兼容性、药物在离体实验中的释放度、白化病大鼠的体内抗炎活性、间接体内皮肤渗透性以及经皮贴剂药物释放的影响因素等,发现羟丙甲纤维素因其具有所需药剂学性质被选为美洛昔康和氯诺昔康经皮贴剂最适合的聚合物;评价抗炎活性时发现美洛昔康和氯诺昔康经皮贴剂能很好地抑制水肿,而且对于缓解水肿和肿胀,美洛昔康比氯诺昔康显示出更好的疗效。评价参数如log*P*、分子重量和限制药物渗透速率的溶解度都显示出上述药物有良好的皮肤渗透性。二者显现出快速抗炎效果,故建议作为局部发炎的紧急治疗手段。

Ah YC等<sup>[22]</sup>通过溶解度实验、离体皮肤渗透实验和稳定性实验研究了用以增加美洛昔康溶解度的溶解度调节剂、丙烯酸黏合剂以及经皮渗透促进剂等,制备了含有甲醇钠、聚氧乙烯鲸蜡醚、二异丙醇胺、丙烯酸等的美洛昔康贴剂,并将美洛昔康贴剂与市售吡罗昔康贴剂进行了对比。结果,美洛昔康血浆浓度持续增加至用药后第32 h(药理学研究的终止时间,尽管用药后24 h撤掉贴剂),美洛昔康贴剂中美洛昔康到达皮肤表面的量要高于从皮肤组织到达循环系统的量;吡罗昔康贴剂在8 h时达到峰浓度。且在关节炎模型中,美洛昔康贴剂比吡罗昔康贴剂具有更为显著的疗效。

采用有机溶媒分散体法,以丙烯酸树脂为压敏胶基质制备了美洛昔康基质型贴剂。采用经皮微渗析取样技术联合高效液相色谱对美洛昔康贴剂经裸鼠在体皮肤的渗透性进行了研究,结果其经皮吸收遵从零级渗透动力学规律;给药后,美洛昔康贴剂在基质中的扩散与皮肤中的分配过程极快,有利于贴剂药效的发挥;美洛昔康经皮吸收后迅速达到稳态浓度(24~50 ng/ml)<sup>[23]</sup>。美洛昔康贴剂有明显的抗炎和镇痛作用,不良反应小于口服给药。

利用药剂学方法和栅控恒压电晕充电技术制备驻极体美洛昔康贴剂;采用高效液相色谱法检测美洛昔康的浓度;以荧光素钠为探针,通过激光扫描共聚焦显微镜(LSCM)考察其在皮肤中的定位及透皮路径情况。结果负性驻极体及其驻极体美洛昔康贴剂具有良好的电荷储存稳定性;高效液相色谱检测表明经皮给药4 h内驻极体对美洛昔康的透皮促进作用明显;LSCM研究结果进一步验证了驻极体对小分子的促渗作用,同时证实了驻极体促进药物透皮的主要途径是角质层间脂和毛囊孔扩散。负性驻极体可以作为美洛昔康透皮吸收的一个促进因子<sup>[24]</sup>。负性聚丙烯驻极体美洛昔康贴剂不仅具有良好的电荷储存稳定性,而且具有改善大鼠血液循环和心功能的作用,具有生物安全性。以美洛昔康贴剂为对照组,以加化学促渗剂的美洛昔康贴剂、驻极体美洛昔康贴剂和加入化学促渗剂的驻极体美洛昔康贴剂为实验组,利用改良的Franz扩散池,用紫外分光光度仪于362 nm处测定各类贴剂中主药的光密度并求算其10 h内的累积渗透量,并与对照组10 h内的累积渗透量相比,比较驻极体与化学促渗剂对美洛昔康

的体外促渗能力及驻极体与化学促渗剂的协同作用。结果1%、3%、5%氮酮美洛昔康贴剂作用于离体皮肤10 h,其累积渗透量分别为对照组的1.20、1.33、1.26倍( $P < 0.05$ ),促渗能力由大到小依次排序为:3%氮酮>5%氮酮>1%氮酮;除20%丙二醇外,化学促渗剂(1%、3%、5%氮酮,10%油酸乙酯,1%薄荷油,30%二甲亚砷)对美洛昔康均有促渗作用,其中以10%油酸乙酯促渗能力最强,为对照组的1.86倍( $P < 0.05$ );驻极体对美洛昔康的促渗作用优于选用的化学促渗剂,为对照组的2.16倍( $P < 0.05$ )。驻极体可增强化学促渗剂的促渗作用,加入化学促渗剂的驻极体美洛昔康贴剂与加化学促渗剂的美洛昔康贴剂相比,其促渗能力提高到1.14~2.82倍( $P < 0.05$ )<sup>[25]</sup>。驻极体具有优良的药物透皮吸收促进作用,可作为一种新型促渗方法用于体外透皮。

## 6 滴丸剂

为降低制剂的崩解、溶散时限,将美洛昔康制成滴丸剂,该剂型可使药物在基质中以微粉状结晶分散,提高溶出及吸收速度,使迅速起效。以丸重RSD和圆整度为考察指标,对滴制温度、滴制距离、冷凝剂温度和冷凝剂高度等因素进行研究,确定美洛昔康滴丸剂的最佳工艺为:以聚乙二醇6000为基质,以液体石蜡为冷凝剂,美洛昔康与聚乙二醇6000以1:7的比例混合,80℃保温滴于高度60 cm以上、温度5℃的冷凝剂中,滴距8 cm。该工艺制备的美洛昔康滴丸成型性与质量均较好<sup>[26]</sup>。

## 7 乳剂

为改善美洛昔康的皮肤渗透性,研究开发出一种新型的含0.375%美洛昔康的O/W型微乳。在所考察的各种表面活性剂和助表面活性剂中,以聚山梨酯85助溶效果最好、乙醇促进美洛昔康皮肤渗透性最好。微乳的存在范围通过建立伪三相图确定。通过离体大鼠皮肤评估了异丙基豆蔻酸盐(IPM)的含量和表面活性剂/助表面活性剂的质量比( $K_m$ )对皮肤渗透性的影响。当制剂中包含0.375%美洛昔康、5%IPM、50%聚山梨酯85/乙醇(1:1)和水时,药物的皮肤渗透率最高[5.40 μg/(cm·h)]<sup>[27]</sup>。

为了探讨不同结构的美洛昔康微乳的透皮行为,以脂溶性药物美洛昔康为模型药物,以油酸-(氢化聚氧乙烯蓖麻油-乙醇)-水[表面活性剂与助表面活性剂的质量比( $K_m$ )=2]微乳相图中稀释线91上的一系列处方为研究对象,通过测定电导率、黏度和表面张力的变化确定微乳结构,分别测定不同结构微乳对药物的增溶能力,进而测定该系列微乳的经皮渗透系数,比较并分析微乳结构对其经皮渗透行为的影响。在联合运用多种方法确定了微乳的3种结构后,发现增溶能力以W/O型最强,其次为双连续型、O/W型;但在相同载药量的情况下,经皮渗透能力却以O/W型最强,其次为双连续相、W/O型。这一发现证明了微乳的结构对其载药能力和经皮渗透速度有较显著的影响<sup>[28]</sup>。

根据美洛昔康的溶解性筛选油及非水溶剂,以辛酸/癸酸三甘油酯为油相,乳化性能良好的麦芽糖糊精作固体载体,使用喷雾干燥法制备美洛昔康干乳,干乳遇水或消化液后能迅速再分散(重建)成原来的O/W型初乳。本法制得的干乳溶于纯化水后的平均粒径是喷雾干燥前匀质化乳剂平均粒径的1.4倍;恒温试验120 d、紫外照射对比试验24 h,其含量及粒径大小未见明显改变。所制干乳在增加了药物溶解度的同时,也避免了光降解作用,极大地增加了水难溶性药物的稳定性,克服了液体乳剂物理不稳定性、贮存运输不方便等问题<sup>[29]</sup>。

## 8 缓释微球

以生物可降解材料聚乳酸(PLA)作为载体,聚乙烯醇为分散剂,二氯甲烷为溶剂,采用乳化-溶剂挥发法制备美洛昔康聚乳酸缓释微球。用生物显微镜和扫描电子显微镜观察微球形态,用傅里叶红外光谱仪检测美洛昔康是否已存在于微球中,用紫外-可见分光光度计考察了微球的包封率、载药量及其体外释药特性。结果显示,美洛昔康聚乳酸缓释微球光滑圆整,聚乳酸和美洛昔康能够有机地结合为一体,微球载药量为12.72%,包封率为89.04%;美洛昔康聚乳酸微球体外释放80 h后累积释药率达70%以上,具有显著的缓释作用<sup>[30]</sup>。将美洛昔康制成缓释微球解决了美洛昔康生物半衰期短、频繁给药的缺点,对于治疗风湿性关节炎、骨关节炎具有潜在的应用价值。

## 9 缓释微囊

以明胶和阿拉伯胶为囊材,以微囊的药物包封率为制备工艺优化指标,利用复凝聚法,通过正交实验得出美洛昔康微囊的最佳制备工艺条件为:囊材与囊心物的质量比2:1,固化时间2 h、成囊pH4.0、成囊温度50℃。该工艺稳定、重现性好,同时体外溶出实验表明该微囊具有较好的缓释作用<sup>[31]</sup>。其能提高稳定性,防止空气、水分、光线等因素引起美洛昔康本身的变化;减少服用次数,在一定程度上防止美洛昔康在胃酸的作用下失活,并减少美洛昔康对胃的刺激。

## 10 注射液

美洛昔康注射液于1995年在瑞典上市,有1.5 ml:15 mg和1.5 ml:7.5 mg 2种规格;肌注,每天7.5 mg,但不能超过15 mg,肾功能不全患者每天不能超过7.5 mg。1 ml美洛昔康注射液中含有葡甲胺6.3 mg、醇糠醛100 mg、泊洛沙姆50 mg、氯化钠3 mg、甘氨酸5 mg、氢氧化钠0.15 mg、注射用水853 mg。适用于类风湿性关节炎、疼痛性骨关节炎、强直性脊柱炎的初始与短期症状性治疗。

临床研究对113例急性胃神经痛患者口服( $n=59$ )或肌注( $n=54$ )15 mg美洛昔康,60 min后疼痛得到显著缓解。根据临床评价和肌酐水平的推断,肌注耐受性更好。在治疗急性腰部风湿病中,静脉滴注美洛昔康与双氯芬酸肌肉注射相比,止痛作用显著较长,静脉滴注美洛昔康15 mg后,再以口服,在治疗急性腰部风湿病中既有效,耐受性又好。对423例患有类风湿性关节炎的多中心、双盲法、随机研究表明,美洛昔康7.5 mg/d和15 mg/d对关节的早晨和晚上疼痛均可明显地改善。肌注美洛昔康15 mg在治疗急性关节痛中优于吡罗昔康。与口服制剂相比,对于急性炎性风湿病患者,肌肉注射美洛昔康起效更快、局部耐受性良好、不良反应如胃肠道反应发生率较低,故可以选择美洛昔康肌肉注射缓解急性疼痛。然而,不建议经常使用美洛昔康肌肉注射,对于慢性病,应与口服制剂交替使用<sup>[32]</sup>。

王碧波等<sup>[33]</sup>从4家不同医院骨科各随机选取40例手术患者共160例,进行美洛昔康注射剂术后镇痛的效果和安全性研究,通过观察比较用药前和用药后各时间点视觉模拟评分法所得的疼痛程度。结果提示美洛昔康注射剂术后镇痛总体疗效满意,对于不同类型骨科手术均有较好的镇痛疗效,且临床安全性良好,但对大、中型骨科手术还需加用中枢性阿片类镇痛药物加强镇痛效果。

## 11 膜剂

针对椎板切除术后硬膜外瘢痕粘连治疗中存在的药物作

用时间短、全身用药时手术局部药物浓度过低等问题,以美洛昔康为药物模型,以壳聚糖为膜材料,采用流涎蒸发工艺制备预防术后瘢痕粘连的载药控释膜。采用扫描电镜观测药物负载对膜结构的影响,通过测定拉伸强度和断裂伸长率表征膜的力学性能。结果表明载药膜释放孔道的形成机制为镶嵌-溶解成孔,双层载药膜与单层载药膜相比,表面孔状结构数量减少;载药量为0.3 g/g、壳聚糖相对分子质量为31万制备的双层厚膜力学性能较好,其拉伸强度和断裂伸长率分别为1.566 MPa和106.879%,且在pH7.4的磷酸缓冲溶液中的释放过程中保持了较好的力学稳定性<sup>[34]</sup>。对36只体质量200~250 g的雌性健康SD大鼠分别行L2椎板切除术,随机分为3组:A组大鼠在椎板缺如处不放置任何药物;B组大鼠在椎板缺如处涂抹0.5 ml玻璃酸钠;C组大鼠在椎板缺如处放置10 mm×10 mm载美洛昔康壳聚糖膜。分别在术后3周和6周对术后瘢痕粘连进行评估。大体标本评价结果:术后3周,A组大鼠粘连一般,B、C组大鼠较轻;术后6周,A、B组大鼠粘连较重,C组大鼠较轻。组织学评价结果:术后3周,A组大鼠硬膜外成纤维细胞较多,B、C组大鼠硬膜外成纤维细胞较少;术后6周,A、B组大鼠硬膜外成纤维细胞多、硬膜囊受压,C组大鼠硬膜外成纤维细胞少,粘连轻。结果表明载美洛昔康壳聚糖膜具有良好的防治硬膜外瘢痕粘连的作用<sup>[35]</sup>。

制备的包含美洛昔康明胶基质的交联膜,经过不同时间硬化后,切成适合牙周解剖学的形状,用于牙周物理治疗的辅助治疗。该制剂能延长美洛昔康的局部释放,且能生物降解<sup>[36]</sup>。

## 12 结语

由于美洛昔康在水中的溶解度小、吸收差、生物利用度低,不能制成达到治疗浓度的溶液剂型,制约了它的广泛应用。近年来,国内外广泛采用固体分散技术<sup>[37-39]</sup>、环糊精包合技术<sup>[40-41]</sup>、纳米技术<sup>[42-43]</sup>、共晶体技术<sup>[44]</sup>以及微晶技术<sup>[45]</sup>等,不仅可以提高药物的溶解度和稳定性,增强其生物利用度,同时可减少药物用量以缓解对肠胃的刺激。更为重要的是采用上述技术制得的制剂比相同剂量的美洛昔康显示出更强的抗炎、镇痛作用,这可能是由于生物利用度提高的原因。这为进一步开发新型的美洛昔康药物制剂及其临床安全、合理用药提供了依据与参考。

## 参考文献

[1] 卢忠敏.美洛昔康片处方中辅料的筛选[J].中国医学工程,2011,6(19):142.  
 [2] 奚炜,熊长友,张书银,等.美洛昔康口腔崩解片的制备及质量控制[J].中国新药杂志,2006,15(8):610.  
 [3] 祝德秋,黄赛杰,陶达人,等.美洛昔康口腔崩解片人体药动学及生物等效性评价[J].中国药房,2006,17(16):918.  
 [4] 丁学琨,刘艳丽,史一杰,等.美洛昔康肠道2次脉冲释药组合片的研制[J].中国新药杂志,2011,20(12):1141.  
 [5] 李佩琼,林明琴,王九辉,等.美洛昔康颗粒剂的人体生物等效性评价[J].中国热带医学,2011,11(3):334.  
 [6] Gao C, Huang J, Jiao Y, et al. In vitro release and in vivo absorption in Beagle dogs of meloxicam from Eudragit FS 30 D-coated pellets[J]. *Int J Pharm*, 2006, 322(1/2): 104.  
 [7] 陈敏燕,吴飞华,潘九英,等.可注射美洛昔康温敏凝胶的研制[J].中国药房,2010,21(21):1991.  
 [8] 冯淑华,李可意,张彦文,等.美洛昔康脂质体凝胶剂的研制与质量评价[J].中国现代应用药学杂志,2008,25(2):

122.  
 [9] 申献玲,胡燕,雷露,等.美洛昔康温敏性水凝胶的制备及质量控制[J].中国药房,2008,19(25):1969.  
 [10] 胡成穆,李俊,金涌,等.美洛昔康凝胶治疗AA大鼠的疗效与局部药物浓度的关系研究[J].中国药理学通报,2004,20(8):890.  
 [11] El-Menshawe SF, Hussein AK. Formulation and evaluation of meloxicam niosomes as vesicular carriers for enhanced skin delivery[J]. *Pharm Dev Technol*, 2011(14):1.  
 [12] Sareen R, Kumar S, Gupta GD. Meloxicam carbopol-based gels: characterization and evaluation[J]. *Curr Drug Deliv*, 2011, 8(4):407.  
 [13] Bachhav YG, Patravale VB. Formulation of meloxicam gel for topical application; In vitro and in vivo evaluation[J]. *Acta Pharm*, 2010, 60(2):153.  
 [14] Wang Y, Chen M, Li X, et al. A hybrid thermo-sensitive chitosan gel for sustained release of Meloxicam[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2008, 19(9):1239.  
 [15] Jantharaprapap R, Stagni G. Effects of penetration enhancers on in vitro permeability of meloxicam gels[J]. *Int J Pharm*, 2007, 343(1/2):26.  
 [16] Ruiz Martinez MA, López-Viota Gallardo J, de Benavides MM, et al. Rheological behavior of gels and meloxicam release[J]. *Int J Pharm*, 2007, 333(1/2):17.  
 [17] Baiza-Duran LM, Quintana-Hau J, Tornero-Montaño R, et al. Comparison of the efficacy and safety of a novel meloxicam ophthalmic formulation with a reference diclofenac solution in cataract surgery[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2009, 47(2):89.  
 [18] Cruz R, Quintana-Hau JD, González JR, et al. Effects of an ophthalmic formulation of meloxicam on COX-2 expression, PGE2 release, and cytokine expression in a model of acute ocular inflammation[J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92(1):120.  
 [19] 吴伟明,诸乐恺,陈丽佳.美洛昔康栓剂的制备及质量控制[J].海峡药学,2006,4(18):32.  
 [20] 郭军华,黄烽,张江林,等.美洛昔康栓剂治疗强直性脊柱炎疗效与安全性的多中心对照研究[J].中华风湿病学杂志,2004,8(1):34.  
 [21] Yener G, Üner M, Gönüllü Ü, et al. Design of meloxicam and lornoxicam transdermal patches: Preparation, physical characterization, ex vivo and in vivo studies[J]. *Chem Pharm Bull: Tokyo*, 2010, 58(11):1466.  
 [22] Ah YC, Choi JK, Choi YK, et al. A novel transdermal patch incorporating meloxicam: in vitro and in vivo characterization[J]. *Int J Pharm*, 2010, 385(1/2):12.  
 [23] 郜琪臻,杨丽英,丁平田,等.美洛昔康贴剂裸鼠经皮吸收的初步研究[J].药学学报,2007,42(12):1320.  
 [24] 程亮,梁媛媛,孔玉秀,等.负极性驻极体对美洛昔康贴剂透皮吸收的促渗作用[J].第二军医大学学报,2009,30(95):465.  
 [25] 侯雪梅,崔黎丽,江建,等.驻极体与化学促渗剂对美洛昔康促渗作用的比较研究[J].第二军医大学学报,2007,28(7):709.

# 酪氨酸激酶抑制剂逆转肿瘤多药耐药的研究进展

黄鹤飞<sup>1,2\*</sup>, 王燕燕<sup>1,2#</sup>, 周志勇<sup>3</sup>(1.三峡大学第一临床医学院,湖北宜昌 443003;2.宜昌市中心人民医院,湖北宜昌 443003;3.上海交通大学附属第六人民医院,上海 200233)

中图分类号 R979.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)02-0167-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.02.27

**摘要** 目的:为临床合理制订化疗方案、提高化疗效果提供科学依据。方法:综述近年来小分子靶向酪氨酸激酶抑制剂在逆转肿瘤多药耐药(MDR)中的研究进展。结果与结论:MDR的出现是临床化疗失败和肿瘤复发的主要原因。在MDR的诸多机制中,跨膜转运蛋白ABC家族的过表达是其中最重要的原因之一。进一步深入研究逆转MDR的分子机制,寻找高效低毒的逆转剂,有助于合理制订化疗方案,以取得最好的治疗效果,并最大限度地改善患者生存质量。

**关键词** 肿瘤多药耐药;酪氨酸激酶抑制剂;逆转剂

药物化疗在肿瘤的综合治疗中是重要方法之一,而肿瘤多药耐药(Multidrug resistance, MDR)在临床肿瘤治疗中普遍存在,是严重影响化疗效果及患者生存的主要原因。MDR是

指肿瘤细胞对一种抗肿瘤药物出现耐药的同时,对其他结构及作用机制不同的抗肿瘤药物也产生交叉耐药的现象。根据耐药出现的时间不同分为原发性耐药和获得性耐药2种:肿瘤

- [26] 段晓颖.美洛昔康滴丸成型工艺研究[J].中国现代应用药学杂志,2009,26(1):50.
- [27] Yuan Y, Li SM, Mo FK, *et al.* Investigation of microemulsion system for transdermal delivery of meloxicam[J]. *Int J Pharm*, 2006, 321(1/2):117.
- [28] Dong X, Ke X, Liao Z. The microstructure characterization of meloxicam microemulsion and its influence on the solubilization capacity[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2011, 37(8):894.
- [29] 贾东明,朱校勇.美洛昔康干乳的制备及其稳定性考察[J].中国医院药学杂志,2008,28(20):1793.
- [30] 可方远,郑婷,张月红,等.美洛昔康PLA缓释微球的制备及性能研究[J].*现代化工*, 2011, 31(1):232.
- [31] 李可意,冯淑华,程艳玲,等.美洛昔康缓释微囊的工艺研究与质量评价[J].*北京联合大学学报:自然科学版*, 2007, 21(3):68.
- [32] Euller-Ziegler L, Véllicitat P, Bluhmki E, *et al.* Meloxicam: a review of its pharmacokinetics, efficacy and tolerability following intramuscular administration[J]. *Inflamm Res*, 2001, 50(Suppl 1):S5.
- [33] 王碧波,张伟滨.美洛昔康针剂用于骨科术后镇痛效果及安全性研究[J].*国际骨科学杂志*, 2011, 32(1):57.
- [34] 高茜,薛伟明,齐智涛.美洛昔康壳聚糖载药控释膜的力学性能[J].*膜科学与技术*, 2010, 30(3):55.
- [35] 郭平平,薛伟明,李涛,等.载美洛昔康壳聚糖膜的制备及预防硬膜外瘢痕粘连的研究[J].*膜科学与技术*, 2009, 29(3):33.
- [36] Cetin EO, Buduneli N, Atlihan E, *et al.* In vitro studies of a degradable device for controlled-release of meloxicam[J]. *J Clin Periodontol*, 2005, 32(7):773.
- [37] 申献玲,胡燕,戴助.美洛昔康聚乙烯吡咯烷酮固体分散体的制备及体外溶出[J].*中国医院药学杂志*, 2010, 30(15):1295.
- [38] Awasthi SS, Kumar TG, Manisha P, *et al.* Development of meloxicam formulations utilizing ternary complexation for solubility enhancement[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2011, 24(4):533.
- [39] Bandarkar FS, Vavia PR. An optimized commercially feasible milling technique for molecular encapsulation of meloxicam in  $\beta$ -cyclodextrin[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2011, 37(11):1318.
- [40] 王茹林,孙体健,裴晓丽,等. $\beta$ -环糊精衍生物对美洛昔康的包合作用[J].*应用化学*, 2008, 25(10):1221.
- [41] Janovsky M, Dolzeal T, Ppochaizkova M, *et al.* Influence on analgesic activity and serum levels after meloxicam complexation with beta-cyclodextrin in mice and rats[J]. *Arzneimittelforschung*, 2010, 60(6):320.
- [42] Ambrus R, Kocbek P, Kristl J, *et al.* Investigation of preparation parameters to improve the dissolution of poorly water-soluble meloxicam[J]. *Int J Pharm*, 2009, 381(2):153.
- [43] Khachane P, Date AA, Nagarsenker MS. Eudragit EPO nanoparticles: application in improving therapeutic efficacy and reducing ulcerogenicity of meloxicam on oral administration[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2011, 7(4):590.
- [44] Cheney ML, Weyna DR, Shan N, *et al.* Coformer selection in pharmaceutical cocrystal development: a case study of a meloxicam aspirin cocrystal that exhibits enhanced solubility and pharmacokinetics[J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(6):2172.
- [45] Pomazi A, Ambrus R, Sipos P, *et al.* Analysis of co-spray-dried meloxicam-mannitol systems containing crystalline microcomposites[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 56(2):183.

(收稿日期:2012-04-10 修回日期:2012-05-30)