

美洛昔康剂型优化技术路径研究进展



杨洁¹, 袁靖¹, 许少华², 廖宗权¹, 肖高峰¹, 曲龙妹¹

1. 宜昌人福药业有限责任公司 (湖北宜昌 443000)
2. 福建中医药大学药学院 (福州 350122)

【摘要】 选择性环氧合酶2 (COX-2) 抑制剂美洛昔康被广泛应用于类风湿性关节炎、骨关节炎等炎症性疾病的镇痛抗炎治疗, 但因其水溶性差, 现有口服、注射和外用凝胶剂存在生物利用度低、易发生胃肠道不良反应、长效性不足、靶部位浓度低等缺陷。剂型优化是提升其临床疗效与安全性的关键突破口。本文汇总近5年美洛昔康剂型优化技术路径, 聚焦口服给药系统改良、局部靶向制剂开发及注射给药系统构建三大方向, 对比不同技术路线的优劣与临床转化潜力, 以期对相关制剂开发提供技术参考。

【关键词】 美洛昔康; 剂型; 药物递送系统; 靶向给药; 缓释制剂; 环氧合酶2

【中图分类号】 R944

【文献标识码】 A

Research progress on optimized technical paths of meloxicam dosage forms

YANG Jie¹, YUAN Jing¹, XU Shaohua², LIAO Zongquan¹, XIAO Gaofeng¹, QU Longmei¹

1. Yichang Humanwell Pharmaceutical Co., Ltd., Yichang 443000, Hubei Province, China

2. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China

Corresponding author: QU Longmei, Email: qulongmei@renfu.com.cn

【Abstract】 Meloxicam (MLX), a selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor, is widely used for the analgesic and anti-inflammatory treatment of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis and osteoarthritis. However, due to its poor water solubility, the existing oral, injectable and topical gel formulations suffer from drawbacks including low bioavailability, gastrointestinal adverse reactions, insufficient long-acting properties and low target-site concentration. Dosage form optimization represents a key breakthrough to improve its clinical efficacy and safety. This paper reviews the technical pathways for MLX dosage form optimization in the past five years, focusing on three major directions: the improvement of oral drug delivery systems, the development of local targeted preparations and the construction of injectable drug delivery systems. The advantages, disadvantages and clinical translation potential of different technical routes are compared, aiming to provide technical references for the development of related formulations.

【Keywords】 Meloxicam; Dosage form; Drug delivery system; Targeted preparations; Sustained-release preparations; Cyclooxygenase-2

DOI: [10.12173/j.issn.2097-4922.202602034](https://doi.org/10.12173/j.issn.2097-4922.202602034)

基金项目: 福建省科技创新联合资金项目 (2024Y9507)

通信作者: 曲龙妹, 高级工程师, Email: qulongmei@renfu.com.cn

美洛昔康 (meloxicam, MLX) 是选择性环氧合酶2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 抑制剂, 具有显著的解热、镇痛及抗炎活性, 最低治疗有效剂量低、不良反应相对较轻, 广泛用于类风湿关节炎、骨关节炎等慢性炎症及术后疼痛的临床治疗^[1]。目前 MLX 已上市的单方剂型主要包括口服制剂、注射剂等, 但受药物水溶性差的理化特性限制, 各类制剂均存在明显局限, 口服制剂生物利用度偏低^[2], 且长期服用易发生胃肠道不良反应^[3-4]。传统注射剂起效快但代谢迅速, 术后镇痛效果仅能维持 2~3 h, 难以满足临床长效镇痛的需求^[5]。全身给药时, 炎症靶部位浓度较低, 需加大剂量以保证治疗效果, 从而导致心血管系统及肾脏风险升高。

针对上述缺陷, 通过剂型优化改善 MLX 溶解度, 可实现靶向/长效递送、降低全身不良反应, 提升其在慢性炎症及术后局部镇痛中的临床价值。本文聚焦近 5 年的相关研究, 围绕口服给药系统改良、局部靶向制剂开发以及注射给药系统构建等三大方向, 系统梳理对比不同剂型制备工艺、技术路线的优劣, 并分析其临床转化前景, 为 MLX 的制剂开发与临床应用提供参考。

1 口服给药系统改良

口服给药因具备便捷性高、患者依从性好等优势, 仍是慢性疾病治疗的首选给药方式。MLX 口服剂型优化的核心目标是提升药物溶解度与溶出速率, 同时减少胃肠道刺激, 当前研究主要通过晶型修饰与分子复合物制备、新型载体材料、纳米化技术和脂基递药系统 4 种技术路径实现。

1.1 晶型修饰与分子复合物制备

晶型修饰是指在不改变药物分子化学结构的前提下, 通过改变其分子或离子在晶体中的排列方式 (晶格) 和 (或) 伴随的溶剂分子 (溶剂化物), 形成不同的固体形态, 改善药物的溶解度与溶出速率。通过与氨基酸、有机酸等经共处理, 形成共结晶或低共熔混合物, 可显著优化其理化性质。研究表明, MLX 与精氨酸、半胱氨酸、甘氨酸共处理后, 与未处理的 MLX 相比, 新生成的物相可使 MLX 释放更快, 溶出速率显著提高^[6]。

分子复合物制备是指药物分子与另一种载体分子通过非共价相互作用 (如氢键、疏水作用、范德华力) 结合, 形成具有新性质的复合物体系。

精氨酸复合物不仅使 MLX 的溶解度提高约 3 000 倍, 且长期给药后可维持大鼠胃黏膜完整性, 胃肠道安全性良好^[7]。MLX 与扁桃酸、糖精形成的低共熔混合物, 溶解度分别提升 1.3~3.1 倍^[8]。以上研究表明, MLX 进行晶型修饰之后能够提高药物的溶解度和生物利用度, 同时保持较好的胃肠道安全性。晶型修饰及分子复合物制备是改善 MLX 溶出特性的关键技术路径。

1.2 新型载体材料的应用

有机-无机杂化系统、天然/改性黏土矿物等新型载体材料, 可通过吸附、负载实现药物的高度分散, 同时保护药物免受胃肠道环境干扰, 提升药物溶出速率与稳定性。羟基磷灰石 (hydroxyapatite, HAP) 凭借其良好的生物相容性、生物活性、骨传导性, 以及可通过简单吸附作用与活体组织及分子结合的特性, 常被选为药物递送系统的首选无机载体。此外, 该材料可通过多种合成路线制备, 获得不同的形态特征, 且易于通过阳离子取代钙离子和 (或) 磷离子的方式进行掺杂改性^[9]。镁掺杂 HAP 与 MLX 形成的杂化材料, 因比表面积与孔体积增大, 载药量有所提升, 且药物溶解度、溶出曲线及润湿性均较原料药显著改善^[10]。天然黏土矿物埃洛石经壳聚糖功能化改性后, 对 MLX 的载药量可达 40 wt%, 且二者结合紧密不改变各自结构形貌; 该复合材料在水中 4~5 h 内、pH 7.5 缓冲液中 1 h 内可实现药物完全释放, 21 °C 蒸馏水中平衡溶解度达 (13.7±4.2) mg/L, 润湿性与溶出速率均得到了提升^[11]。使用 HAP 和埃洛石作为载体, 可改善 MLX 的润湿性和溶解度, 提高溶出速率, 提升其口服生物利用度。但当前研究仍以体外评价为主, 尚需进一步验证载体-药物复合物的体内有效性。

1.3 纳米化技术

纳米晶 (nanocrystals, NCs) 技术通过减小药物粒径、优化载体组合等方法以增大药物比表面积, 可改善难溶性药物溶出特性, 有效提升 MLX 的溶出速率、肠道渗透性与体内生物利用度。主要包括单一 NCs、杂化纳米粒 (nanoparticle, NPs) 及纳米骨架胶囊 3 类技术方案。

(1) NCs 通常指粒径小于数微米的药物晶体, 通过减小粒径增大药物比表面积, 可显著提升其溶解度与溶出速率。Yu 等^[12] 制备了 3 种不同粒

径的 MLX-NCs (MLX-NCs-A、MLX-NCs-B 和 MLX-NCs-C), 粒径分别为 $(3.262 \pm 0.016) \mu\text{m}$ 、 $(460.2 \pm 9.5) \text{nm}$ 和 $(204.9 \pm 2.8) \text{nm}$, Caco-2 细胞模型转运研究表明药物累积转运量随粒径减小而升高。大鼠血药浓度-时间曲线显示, MLX-NCs-C 的药时曲线下面积 ($\text{AUC}_{0-\infty}$) 分别是 MLX-NCs-A 和 MLX-NCs-B 的 3.58 倍和 2.92 倍。

(2) 脂质-聚合物 NPs 兼具脂质载体的生物相容性与聚合物载体的控释性^[13]。Asif 等^[14] 采用纳米沉淀法, 以脂质、壳聚糖、泊洛沙姆及维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯为载体制备的 MLX 杂化颗粒, 粒径范围为 $(198.5 \pm 3.7) \text{nm}$ 至 $(223.8 \pm 2.1) \text{nm}$, 包封率达 $(75.1 \pm 4.7) \% \sim (88.5 \pm 3.9) \%$, 肠道渗透性较游离 MLX 提升 2.3 倍, 且在模拟肠液和模拟胃液中具有良好的稳定性, 抗炎活性优于纯 MLX 分散体。

(3) 纳米骨架胶囊通过载体材料的孔隙结构实现药物的高度分散, 张丹等^[15] 以纳米孔径二氧化硅和 pH 敏感材料为载体的 MLX 纳米骨架胶囊, 在 4 种不同 pH 介质中 30 min 溶出度均超过 80%, 显著高于市售 MLX 片 (莫比可[®]), 在比格犬体内的达峰浓度 (C_{max}) 与 AUC_{0-t} 相较于莫比可分别提升 1.461 倍和 1.319 倍。

将 MLX 制备为纳米化制剂可改善其溶出特性与肠道渗透性, 提升其口服生物利用度。当前研究已在体外评价与动物体内初步验证了纳米化制剂的优势, 有替代常规口服制剂的潜力。

1.4 脂基递药系统

脂基体系的疏水性可实现高载药量, 脂质成分能在肠道消化过程中促使药物胶束化, 同时载体可提供物理保护环境, 进而提高口服生物利用度^[16]。当前研究主要聚焦于构建 MLX 自微乳给药系统 (self microemulsifying drug delivery system, SMEDDS) 及自纳米乳化给药系统 (self nanoemulsifying drug delivery system, SNEDDS)。

SMEDDS 由药物、油相、表面活性剂及助表面活性剂组成。一方面, 疏水性药物可在胃肠道内被增溶于微乳体系中, 进而提高溶出速率; 另一方面, 该系统在胃肠道蠕动作用下可自发形成水包油型 (O/W) 微乳, 产生大量粒径小于 100 nm 的乳滴。这些微小乳滴能够提供较大的界面面积, 从而促进药物吸收并提高生物利用度^[17-18]。Muhammed 等^[19] 通过调整丙二醇、

Transcutol P、吐温 80 与油酸的用量, 分别按照 1:1、1:2、1:3、1:4 和 3:4 的比例构建伪三元相图, 制备得到 5 种不同 MLX 液体自微乳配方, 其中配方 F-5 (组成为 10% 油酸油相、38.57% 吐温 80、25.72% 丙二醇及 25.72% Transcutol P) 在 40 min 时药物释放率高达 99.87%, Zeta 电位为 -81 mV, 表明体系稳定性良好。

SNEDDS 则通过固体载体吸附自乳化预浓缩物, 进一步提升了制剂的稳定性与流动性^[20]。Sindi 等^[21] 将薄荷油与中链甘油三酯 (medium chain triglycerides, MCT) 混合后, 添加到载 MLX 的自纳米乳化药物递送系统制剂 (MX-PO-SNEDDS) 中制备成的口腔速崩冻干复合物 (MX-SNELCs)。与市售 MLX 片剂相比, 其在健康志愿者中的 C_{max} 、达峰时间 (T_{max}) 和 AUC 均更高, 生物利用度相对提升至 152.97%。

脂基递药系统可针对性解决 MLX 水溶性差的核心问题, 显著提升其体内生物利用度, 且兼具制剂稳定性与给药便捷性, 是其口服制剂优化的重要技术方向。

2 局部靶向制剂开发

局部给药可使药物在病变部位实现高浓度聚集, 减少药物的全身分布及相关不良反应, 文献主要聚焦于关节、眼部、结直肠等局部炎症/疼痛的治疗。

2.1 关节内给药制剂

针对骨关节炎与类风湿关节炎的关节局部炎症, 关节内注射制剂可直接将药物递送至病变部位, 延长药物滞留时间, 实现长效局部抗炎镇痛, 并减少胃肠道不良反应。当前研究主要以微球、微球凝胶及脂质体为载体, 开发可用于治疗关节炎的 MLX 局部注射制剂。

微球是指药物通过吸附或分散于高分子基质中形成的微粒分散体系, 聚乳酸-羟基乙酸共聚物 [poly (lactic-co-glycolic acid), PLGA] 是其应用最广泛的药物递送载体之一。Sun 等^[22] 采用乳化溶剂挥发法制备的 PLGA 微球, 载 MLX 量达 30%, 包封率 76.8%。大鼠关节内给药后, 该微球呈现典型的长效缓释特征, 初始突释效应低。与口服给药相比, 关节腔注射该微球后, 血浆消除半衰期 ($T_{1/2}$) 和 T_{max} 显著延长, 肠道药物分布

量减少, 白细胞介素-6与肿瘤坏死因子- α 水平大幅降低, 体外与体内释药相关性良好 ($R^2=0.9945$)。

关节滑液的主要成分为透明质酸钠 (hyaluronic acid, HA), 含HA的微球凝胶制剂可在体内形成原位储库, 进而延长药物在关节内的滞留时间、减少给药频次; 同时, 在药物缓慢释放过程中, 释放的HA本身也可对骨关节炎发挥治疗作用。Zheng等^[23]制备了包含泊洛沙姆407、HA和MLX的微球凝胶制剂, 该MLX微球凝胶体系具备良好的理化性能、可注射性与稳定性。体外释放实验结果显示, 该凝胶制剂在72 h体外释药率为8.6%, 480 h释药率为28.0%, 药物释放过程更为平缓。药理实验证实, 该制剂可显著改善骨关节炎模型大鼠的炎症反应; 安全性评价结果表明该制剂安全性优异, 无不良反应。

骨关节炎与关节摩擦力显著升高、润滑功能下降密切相关, 进而导致关节软骨发生不可逆、进行性破坏。脂质体可延长药物作用时间、提高生物利用度、实现组织/细胞靶向, 设计兼具可控药物递送与润滑功能的脂质体制剂是骨关节炎治疗的新思路。Zhong等^[24]构建了一种MLX主动载药脂质体制剂 [MLX-Ca (AC) 2Lipo], 实现了高达98.4%的最优包封率, 远高于传统被动载药法 (60.6%), 对颞下颌关节骨关节炎模型大鼠给予局部关节腔注射, 显示出良好的生物相容性和关节润滑性能, 且可在重度炎症环境下有效抑制软骨细胞凋亡、阻止软骨细胞外基质退变。将MLX制备为关节内给药的微球或脂质体制剂既可实现局部靶向给药, 又能使药物在体内稳定、长效释放, 从而更好地发挥MLX对骨关节炎的治疗作用, 减少给药次数, 减轻患者痛苦。

2.2 眼部给药制剂

MLX几乎不溶于水, 且在液体制剂中稳定性较差, 针对眼部炎症的靶向递送需求, 当前研究主要通过处方优化与纳米载体修饰实现效能升级。处方优化主要是通过引入亲水性聚合物、环糊精形成稳定的三元体系, 从而提高MLX的水溶性及其在液体制剂中的稳定性。Li等^[25]筛选出了MLX滴眼液的较优处方 (含5%磺丁基- β -环糊精和1%羟丙甲纤维素), 通过差示扫描量热法、X射线衍射法及扫描电镜分析对MLX三元体系进行表征, 结果证实了三元体系包合物的存

在。将处方优化后的MLX滴眼液在高温 (40 °C和60 °C) 及 (4 500 \pm 500) Lx光照条件下放置10 d, 外观、含量及pH均未发生明显变化, 表明该MLX滴眼液的稳定性可满足药用要求, 并进一步证实三元体系可提高药物在液体制剂中的稳定性。

传统滴眼液治疗眼部炎症存在角膜生物利用度低、药物滞留时间短、刺激性强等问题, NPs载体可显著改善MLX的眼部递送效果。Mohamed等^[26]制备的MLX壳聚糖NPs, 平均粒径195~597 nm, Zeta电位25~54 mV, 包封率达70%~96%, 可实现72 h持续释药, 同时药物可以以可接受的流量透过兔角膜和巩膜, 抗炎活性较普通滴眼液有所提升, 在体内研究中, 与MLX滴眼液溶液相比, MLX壳聚糖NPs滴眼液分散体的抗炎活性增强, 且无眼部刺激性。

通过引入三元复合体系可以提高MLX滴眼液的稳定性, 将MLX制备为眼部给药的壳聚糖NPs可延长药物接触时间并提升药效, 避免眼部刺激性。

2.3 结直肠靶向制剂

结直肠靶向制剂可减少药物在胃肠道上段的释放, 降低全身不良反应。当前研究以微粒、微球及直肠原位凝胶为主要剂型。羟丙基甲基纤维素 (hydroxypropyl methylcellulose, HPMC) 属于溶胀性亲水介质体系, 与水溶液接触时会形成凝胶层, 可实现药物的控释, 以其为基质制备的MLX微粒制剂是实现向结肠部位的高效、控释递送的有效路径。Wasay等^[27]采用油包油乳化溶剂挥发技术制备的载MLX的HPMC微粒, 经Box-Behnken设计优化后, 包封率为70.62%~88.37%, 平均粒径为62.89~284.55 μ m, 24 h体外累积释放率达74.25%~92.64%。对白兔开展的毒性研究显示该制剂无毒性, 组织病理学评估未发现组织形态异常的迹象。

芦荟多糖与海藻酸钠作为天然黏膜黏附多糖, 可抵抗胃和小肠水解, 口服后以未降解形式到达结肠, 在结肠碱性环境中被肠道菌群降解, 将此类聚合物共混制备微球, 可赋予微球黏膜黏附等特性, 实现药物从微球等高分子载体向结肠靶位的长效缓释, 进而提高MLX的生物利用度, 并使载体芦荟多糖与MLX发挥协同治疗作用, 用于类风湿关节炎的治疗。Abadi等^[28]以海藻酸钠和芦

芸凝胶粉作为药物释放调节剂，以氯化钙作为交联剂，通过离子凝胶法（交联技术）制备了未包衣的载 MLX-芦荟多糖结肠特异性黏膜黏附微球，药物释放符合零级动力学，优化制剂的生物利用度是游离药物的 2.29 倍。对完全弗氏佐剂诱导的类风湿关节炎大鼠模型展现出一定的治疗效果。直肠原位凝胶以溶液状态给药，在生理环境的刺激下，可于给药部位迅速发生相转变，由液体转化为非化学交联的半固体凝胶^[29]。

直肠原位凝胶是一种用于肠道局部给药的专用剂型，该剂型具备适宜的胶凝强度且具有生物黏附性，不易从肛门渗漏、不会向上移位，能够在局部滞留并实现 MLX 局部长效给药。Lei 等^[30]设计了一种羟丙基- β -环糊精包合物的温敏原位凝胶（MLX/HP- β -CD-ISG）用于直肠给药，包含率达（90.32±3.81）%，所制备的原位凝胶胶凝温度（33.40±0.17）℃，胶凝时间为（57.33±5.13）s，pH 为 7.12±0.05，胶凝性能良好，符合直肠制剂的要求。MLX/HP- β -CD-ISG 显著提高了 MLX 在大鼠体内的吸收和生物利用度，延长了直肠滞留时间，且未引发直肠刺激。

MLX 制备成结直肠靶向制剂可减少药物在胃肠道上段的释放，降低胃肠道刺激，适用于结直肠疾病相关疼痛与炎症，以及类风湿关节炎的结肠靶向治疗。

2.4 鼻腔给药制剂

鼻腔给药具有血管丰富、吸收面积大，且能规避肝脏首过消除效应，实现药物的快速起效，经鼻给药的甾体类抗炎药为疼痛管理领域提供了一种新选择。当前研究以黏膜黏附性制剂及人血清白蛋白（human serum albumin, HSA）NPs 为主要方向。

鼻黏膜纤毛清除作用会导致药物从鼻腔快速流失，使用黏膜黏附性制剂可减缓这一清除过程。纳米乳稳定性强、液滴粒径小、增溶性能佳，可提升多种药物的吸收度与生物利用度，黏膜黏附性纳米乳制剂适用于全身递送与鼻脑递送。Sipos 等^[31]制备的负载 MLX 黏膜黏附性纳米乳，经优化后粒径为 158.5 nm，液滴粒径呈单分散性（多分散系数为 0.211），表面电荷为 -11.2 mV，该特性有助于其在模拟鼻腔环境下稀释及储存时的胶体稳定性。该制剂的包封率较高（79.2%），与初始 MLX 相比，在鼻腔环境中药物释放量较

原药提升 15 倍，通透性提升 3 倍，显示了良好的润湿特性与较强的黏膜黏附性，可延长制剂在鼻腔黏膜表面的滞留时间。在 NIH/3T3 小鼠胚胎成纤维细胞系中，未观察到该制剂的细胞毒性，这证明其具备鼻腔给药的安全性。兼具黏膜黏附性和温敏性的制剂也可实现药物的控释，进而减少不良全身效应的发生。Botan 等^[32]构建了以 HPMC 与泊洛沙姆 407 复配的温敏型纳米结构递药系统，筛选出的最优配方（含 0.1% HPMC 与 17.5% 泊洛沙姆 407）的体系物理稳定性良好，具有良好的黏膜黏附性，且体外释药迅速，前 15 min 药物释放率高于 60%。细胞毒性实验结果显示，载 MLX 体系不会降低小型甲壳类无节幼体的存活率。

HSA 是一种多功能、可生物降解的转运输载体蛋白，适用于靶向递药。作为胶体药物载体，其可通过带电氨基酸、羧基与氨基结合小分子及多肽类药物。将 MLX 包载于白蛋白 NPs 内部可实现鼻脑靶向递送。Katona 等^[33]优化了载 MLX 的 HSA-NPs 处方，MLX-HSA-吐温体系所制备制剂在储存 6 个月后仍满足各项关键指标 [粒径（176±0.3）nm、多分散系数 0.205±0.01、 ζ 电位（-14.1±0.7）mV]。动物体内实验进一步证实，与静脉给予 MLX 相比，鼻腔给药具有更高的脑部靶向性。药代动力学参数表明鼻腔给药后药物在脑部起效更快、作用时间更长。

MLX 制备成黏膜黏附型制剂和 HSA-NPs 制剂，可有效延长药物作用时间、提升生物利用度，且能通过黏膜黏附特性减少药物流失，适用于鼻腔等给药场景下的疼痛管理及靶向递送，同时可实现鼻脑靶向或全身给药，满足临床对药物长效、安全递送的需求。

3 注射给药系统构建

注射给药系统的优化旨在满足临床长效镇痛需求，提升炎症部位药物富集度，实现精准递送。文献主要聚焦于构建长效注射体系和双级药物递送系统。

3.1 长效注射体系

当前研究焦点主要以聚己内酯（polycaprolactone, PCL）为载体的递送系统，以及基于 PLGA/1-甲基-2-吡咯烷酮（N-methylpyrrolidone, NMP）构建的原位储库系统。

MLX 可抑制植入式医疗器械表面或术后伤口敷料上的生物膜形成，结合长效植入制剂的控释特性，可在伤口修复中实现“抗炎镇痛+抗生物膜形成”的双重作用，尤其适合亚急性炎症期（2~6 周）的伤口治疗。采用热熔挤出法制备的 PCL 载药植入剂，可实现 MLX 长达 2 周的缓释，大鼠皮下植入后体内药代动力学与体外释放动力学一致，载药量可调控释药速率^[34]。该制剂适用于术后伤口局部的长效抗炎镇痛，可减少反复给药次数，但其植入操作具有侵入性，且药物的长期释放稳定性与体内生物相容性仍需进一步验证。

原位储库系统通常为透明溶液，由药物活性成分、可生物降解聚合物及溶剂组成。当 MLX 原位储库系统注入体内后，与水互溶的有机溶剂可自由扩散至周围组织，同时组织中的水分渗入贮库内部。这一过程引发相分离，促使聚合物析出，进而原位形成载药贮库，起到长效镇痛的作用。Yang 等^[35]制备的由 MLX、PLGA 和 NMP 组成的原位储库制剂（Mel-ISFD），与市售注射液组（Mobic[®]，每日给药 1 次，连续给药 3 d）相比，其 C_{max} 、 AUC_{0-4} 及 $AUC_{0-\infty}$ 与 Mobic[®] 相近，相对值分别达 99.9%、86.4% 和 89.3%。给药前 3 d 内，Mel-ISFD 的血药浓度持续高于 Mobic[®] 的谷浓度；大鼠热板实验亦证实其具备显著镇痛效果。

MLX 制备成长效植入剂和原位储库系统可延缓

其释放、减少给药频次，既提升患者用药依从性。

3.2 双级药物递送系统

微球与水凝胶复合构建的生物活性物质递送体系是当前研究重点，相比单一体系优势明显：水凝胶可作为保护屏障负载相关活性物质，同时为微球内包载药物提供双重保护，实现稳定缓释，且可通过分载药物实现序贯释放^[36]。江慧莹^[37]构建的 PLGA 微球及壳聚糖复合水凝胶体系，在 pH 为 7.4 的 4-羟乙基哌嗪乙磺酸中呈现典型双相释放特征：初期 24 h 突释量控制在 $(18.7 \pm 1.5) \%$ ，随后 14 d 持续释放累计达 $(84.3 \pm 2.1) \%$ ，优于单一 PLGA 微球体系的 $(72.15 \pm 1.7) \%$ ，14 d 达到平台期。释放动力学符合 Weibull 模型 ($R^2=0.986$)，表明药物释放以扩散控制为主。通过分子量调控实现基础缓释（60 kDa 微球释放速率常数约为每小时 0.038），包封率高达 92.34%。将具有 pH 响应性的壳聚糖温敏水凝胶与可生物降解的 PLGA 微球有机结合，通过微球内部孔隙阻隔与水凝胶网络屏障的双重缓释机制，突破了传统单相载体药物突释率高、释放周期短的缺点，有望实现 MLX 局部缓释与靶向递送，显著降低全身暴露量，减少不良反应，延长其作用时间。

对上述 MLX 剂型优化主要技术路径特征进行对比总结，具体见表 1。

表 1 MLX 剂型优化主要技术路径特征对比

Table 1. Comparison of key technical path characteristics in MLX dosage form optimization

剂型	技术路径	核心优势	主要局限	临床转化前景
口服制剂	晶型修饰与分子复合物制备	①多采用研磨法/沉淀法和物理混合法，操作简便 ②可兼顾增溶与胃肠道保护	①增溶效果受共晶形成物限制 ②长期稳定性待验证	具备良好的增溶效果，提高生物利用度，在保证疗效的前提下有望降低给药剂量，减少药物蓄积毒性，同时降低患者用药成本
	新型载体材料的应用	①性能可通过改性调控 ②可提升药物润湿性与溶出速率	①部分材料载药量偏低 ②相互作用机制待深入	可有效改善 MLX 的润湿性与溶出速率，提升其口服生物利用度。但当前研究仍以体外评价为主，尚需系统开展体内药代动力学、组织分布与安全性研究，进一步验证载体-药物复合物的体内有效性
	纳米化与微粒化制剂	①可提升溶出速率与生物利用度 ②改善肠道渗透性	①稳定性待验证 ②规模化生产工艺可能存在难点	可显著改善 MLX 的溶出特性与肠道渗透性，提升其口服生物利用度；当前研究已在体外评价与动物体内初步验证了纳米化制剂的优势，有替代常规口服制剂的潜力
	脂基递药系统	①增溶效果显著 ②制剂稳定性良好 ③吸收速率快	①处方组成复杂 ②部分辅料可能引发轻微胃肠道刺激	可提高 MLX 口服的生物利用度，且已有上市产品如环孢素软胶囊 Neoral [®] （自乳制剂）、紫杉醇口服液 Liporaxel [®] （自乳化制剂），该路径有转化为临床产品的潜力
局部靶向制剂	关节内给药制剂	①靶部位浓度高；长效缓释 ②减少药物在肠道内的分布，降低肠道不良反应风险	①制备工艺复杂 ②虽然急性毒性表现良好，但在关节腔内的长期降解代谢规律及其对滑膜组织的影响，仍需大动物长期毒性数据支撑	已有布比卡因凝胶溶液（Posimir [®] ）关节腔内注射用于镇痛；靶向性强，不良反应少，有望开发为针对骨关节炎的长效缓释注射剂

续表1

剂型	技术路径	核心优势	主要局限	临床转化前景
	眼部给药制剂	①穿透性强 ②持续释药 ③眼部刺激性小	①角膜滞留时间仍需提升 ②规模化制备难度大	可提高 MLX 生物利用度，但眼部给药制剂的法规要求严格，系统的药代动力学与毒理学研究尚需研究，眼用复杂制剂的生产成本较高，可能限制其在基层医疗机构的可及性
	结直肠靶向制剂	①pH 响应释放 ②降低胃肠刺激 ③黏膜黏附性好	①工业化生产难度大 ②结肠靶向特异性待提升	局部靶向性、药代优化、安全性方面优势显著；但仍需克服工业化生产、个体差异、临床验证等局限
	鼻腔给药制剂	①无首过效应、起效快 ②黏膜黏附性好	①个体差异可能导致疗效波动 ②人体鼻脑递送效率待验证	可避首过效应、高脑部靶向性，在镇痛方面具有巨大转化潜力
注射给药系统	长效注射体系	①长效缓释（2周） ②抗生物膜形成；局部作用显著	①植入操作有侵入性 ②长期生物相容性待验证	在长效控释、双重治疗作用、患者依从性方面优势突出，是术后伤口与慢性炎症治疗的理想选择，随着可降解材料与原位成型技术的进步，在局部长效镇痛领域的临床转化潜力巨大
	双级药物递送系统	精准控释，克服突释瓶颈	制备工艺复杂，工业化难度大	在控释精准性、抗突释能力、局部靶向性方面优势显著，但目前仅处于实验室研究阶段，体内安全性与有效性有待研究

4 结语

近 5 年 MLX 剂型优化研究围绕增溶、靶向、缓释、增效四大核心目标，通过多技术路径实现了药物药学特性与治疗效果的改善。其一，借助晶型修饰、纳米化、脂基增溶等技术，有效解决了药物水溶性差、溶出速率慢的核心问题；其二，通过局部靶向给药与载体材料修饰，实现了药物在病变部位的高浓度聚集，减少了全身不良反应；其三，利用聚合物载体的降解特性与凝胶基质的储库作用，延长了药物的作用时间，满足了临床长效镇痛需求。

但目前 MLX 剂型优化研究仍存在不少亟待解决的难点：第一，制剂稳定性问题，NCs、纳米乳等纳米制剂易发生聚集，部分分子复合物与杂化材料的长期储存稳定性仍需验证；第二，规模化生产难题，纳米沉淀、乳化溶剂挥发等实验室技术的放大生产工艺尚未成熟，生产效率低、成本控制难度大，难以实现工业化转化；第三，体内评价与临床转化差距，现有研究结果多来自体外细胞实验或动物模型，虽展现出一定的性能优势，但药物在人体内的长效性、生物相容性及安全性评价尚不充分，且缺乏临床研究数据支撑，临床转化效率偏低；第四，多功能协同不足，现有制剂多聚焦于单一功能优化，兼具靶向递送、智能响应释放、协同治疗的多功能制剂相对较少，难以满足临床复杂的治疗需求。

结合当前研究现状与临床需求，MLX 剂型优化未来研究仍需关注三大方向：一是推进制剂产业化技术研究，优化纳米制剂、杂化材料制剂的规模化生产工艺，解决制剂聚集、稳定性差等问题，同时提升载体材料的载药量与利用率，降低生产成本，实现实验室技术向工业化生产的转化；二是加强体内评价与临床研究，在动物模型研究的基础上，开展更系统的长期毒理学与药效学评价，明确制剂在人体内的药代动力学特征、安全性及有效性，推动优质剂型向临床应用转化；三是研发个性化与多功能制剂，结合患者年龄、病情严重程度、病变部位等个体差异，设计剂量可调、靶向精准的定制化递药系统；同时整合 pH 响应、温度响应、酶响应等智能释放技术与联合用药策略，开发兼具靶向递送、智能释药、协同增效的多功能制剂，进一步提升药物的临床应用价值。

参考文献

- 1 Plugariu IA, Bercea M, Gradinaru LM. New gel approaches for the transdermal delivery of meloxicam[J]. Gels, 2025, 11: 500. DOI: 10.3390/gels11070500.
- 2 Jadach B, Froelich A, Tatarek A, et al. An overview of the methods used to increase the dissolution rate of meloxicam for oral administration[J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2024, 97: 105836. DOI: 10.1016/j.jddst.2024.105836.
- 3 Tawfik AG, Gomez-Lumbreras A, Del Fiol G, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and Meta-analysis[J]. Clin Pharmacol Ther, 2026, 119 (1): 46-62. DOI: 10.1002/cpt.70054.
- 4 李欣宇, 黄鑫. 美洛昔康的临床应用研究现状[J]. 中国临床药

- 理学与治疗学, 2023, 28 (2): 189–197. [Li XY, Huang X. State of clinical application of meloxicam[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2023, 28(2): 189–197.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/CiBQZXJpb2RpY2FsQ0hJU29scjkyMDI2MDYwMjE2MjUxORIUemdsY3lseHl6bHgyMDIzMDIwMTEaCGNobWMzOXR3>.
- 5 Hanna PA, Al-Abbad HA, Hashem MA, et al. Development of a novel intramuscular liposomal injection for advanced meloxicam delivery: preparation, characterization, *in vivo* pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pain assessment in an orthopedic pain model[J]. *Int J Pharm X*, 2024, 8: 100284. DOI: [10.1016/j.ijpx.2024.100284](https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2024.100284).
 - 6 Elkholy NE, Sultan AA, Elosaily GH, et al. Acetone-assisted co-processing of meloxicam with amino acids for enhanced dissolution rate[J]. *Pharm Dev Technol*, 2020, 25(7): 882–891. DOI: [10.1080/10837450.2020.1755982](https://doi.org/10.1080/10837450.2020.1755982).
 - 7 Abdelkader H, Al Fatease A, Fathalla Z, et al. Meloxicam-amino acids salts/ion pair complexes with advanced solubility, dissolution, and gastric safety[J]. *Pharm Dev Technol*, 2024, 29(10): 1075–1083. DOI: [10.1080/10837450.2024.2417766](https://doi.org/10.1080/10837450.2024.2417766).
 - 8 Fernandes RP, de Carvalho ACS, Ekawa B, et al. Synthesis and characterization of meloxicam eutectics with mandelic acid and saccharin for enhanced solubility[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2020, 46(7): 1092–1099. DOI: [10.1080/03639045.2020.1775633](https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1775633).
 - 9 Singh, G, Jolly SS, Singh, RP. Cerium substituted hydroxyapatite mesoporous nanorods: synthesis and characterization for drug delivery applications[J]. *Materials Today Proceedings*, 2020, 28: 1460–1466. DOI: [10.1016/j.matpr.2020.04.821](https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.04.821).
 - 10 Maggi L, Friuli V, Cerea B, et al. Physicochemical characterization of hydroxyapatite hybrids with meloxicam for dissolution rate improvement[J]. *Molecules*, 2024, 29(11): 2419. DOI: [10.3390/molecules29112419](https://doi.org/10.3390/molecules29112419).
 - 11 Friuli V, Urru C, Ferrara C, et al. Design of etched-and functionalized-halloysite/meloxicam hybrids: a tool for enhancing drug solubility and dissolution rate[J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(3): 338. DOI: [10.3390/pharmaceutics16030338](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16030338).
 - 12 Yu Y, Tian Y, Zhang H, et al. The evaluation of meloxicamnanocrystals by oral administration with different particle sizes[J]. *Molecules*, 2022, 27(2): 421. DOI: [10.3390/molecules27020421](https://doi.org/10.3390/molecules27020421).
 - 13 Shah S, Famta P, Raghuvanshi SR, et al. Lipid polymer hybrid nanocarriers: insights into synthesis aspects, characterization, release mechanisms, surface functionalization and potential implications[J]. *Colloid Interface Sci Commun*, 2022, 46: 100570. DOI: [10.1016/j.colcom.2021.100570](https://doi.org/10.1016/j.colcom.2021.100570).
 - 14 Asif M, Fatima K, Imam SS, et al. Formulation and evaluation of meloxicam hybrid nano particles[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2024, 25(6): 172. DOI: [10.1208/s12249-024-02878-8](https://doi.org/10.1208/s12249-024-02878-8).
 - 15 张丹, 王小旭, 谢贺贺, 等. 美洛昔康纳米骨架胶囊的溶出与体内药物代谢动力学研究 [J]. *西北药学杂志*, 2021, 36(5): 784–788. [Zhang D, Wang XX, Xie HH, et al. Dissolution and pharmacokinetics study of nano-matrix meloxicam capsules *in vivo*[J]. *Northwest Pharmaceutical Journal*, 2021, 36(5): 784–788.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-2407.2021.05.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-2407.2021.05.018).
 - 16 Ashkar A, Sosnik A, Davidovich-Pinhas M. Structured edible lipid-based particle systems for oral drug-delivery[J]. *Biotechnol Adv*, 2022, 54: 107789. DOI: [10.1016/j.biotechadv.2021.107789](https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2021.107789).
 - 17 Yadav KS, Soni G, Choudhary D, et al. Microemulsions for enhancing drug delivery of hydrophilic drugs: exploring various routes of administration[J]. *Med Drug Discov*, 2023, 20: 100162. DOI: [10.1016/j.medidd.2023.100162](https://doi.org/10.1016/j.medidd.2023.100162).
 - 18 Kim YH, Kim SB, Choi SH, et al. Development and evaluation of self-microemulsifying drug delivery system for improving oral absorption of poorly water-soluble olaparib[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(6): 1669. DOI: [10.3390/pharmaceutics15061669](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061669).
 - 19 Muhammed SA, Al-Kinani KK. Formulation and *in vitro* evaluation of meloxicam as a selfmicroemulsifying drug delivery system[J]. *F1000Res*, 2023, 12: 315. DOI: [10.12688/f1000research.130749.2](https://doi.org/10.12688/f1000research.130749.2).
 - 20 Nair AB, Singh B, Shah J, et al. Formulation and evaluation of self-nanoemulsifying drug delivery system derived tablet containing sertraline[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(2): 336. DOI: [10.3390/pharmaceutics14020336](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020336).
 - 21 Sindi AM, Hosny KM, Alharbi WS. Lyophilized composite loaded with meloxicam-peppermint oil nanoemulsion for periodontal pain[J]. *Polymers*, 2021, 13(14): 2317. DOI: [10.3390/polym13142317](https://doi.org/10.3390/polym13142317).
 - 22 Sun Z, Gu XJ, Hao T, et al. Intra-articular injection PLGA blends sustained-release microspheres loaded with meloxicam: preparation, optimization, evaluation *in vitro* and *in vivo*[J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 3317–3327. DOI: [10.1080/10717544.2022.2144545](https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2144545).
 - 23 Zheng P, Wei YT, Cao KR, et al. Sustained-release microspheric gel of meloxicam: preparation, evaluation *in vitro* and *in vivo*[J]. *Biomed Microdevices*, 2025, 27(2): 23. DOI: [10.1007/s10544-025-00753-2](https://doi.org/10.1007/s10544-025-00753-2).
 - 24 Zhong YQ, Zhou YY, Ding RY, et al. Intra-articular treatment of temporomandibular joint osteoarthritis by injecting actively-loaded meloxicam liposomes with dual-functions of anti-inflammation and lubrication[J]. *Materials Today Bio*, 2023, 19: 100573. DOI: [10.1016/j.mtbio.2023.100573](https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100573).
 - 25 Li S, Kou LF, Qin YM, et al. A ternary system of meloxicam with matching hydrophilic polymer and cyclodextrin for improved stability in liquid preparations[J]. *RSC Adv*, 2024, 14 : 21260. DOI: [10.1039/d4ra02811b](https://doi.org/10.1039/d4ra02811b).
 - 26 Mohamed HB, Attia Shafie MA, Mekkawy AI. Chitosan nanoparticles for meloxicam ocular delivery: development, *in vitro* characterization, and *in vivo* evaluation in a rabbit eye model[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(5): 893. DOI: [10.3390/pharmaceutics14050893](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14050893).
 - 27 Wasay SA, Jan SU, Akhtar M, et al. Developed meloxicam loaded microparticles for colon targeted delivery: statistical optimization, physicochemical characterization, and *in-vivo* toxicity study[J]. *PLoS ONE*, 2022, 17(4): e0267306 . DOI: [10.1371/journal.pone.0267306](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267306) .

- [pone.0267306](#).
- 28 Abadi SSH, Gangadharappa HV, Balamuralidhara V. Development of colon-specific mucoadhesive meloxicam microspheres for the treatment of CFA-induced arthritis in rats[J]. *Int J Polym Mater Polym Biomater*, 2021, 70(12): 849–869. DOI: [10.1080/00914037.2020.1765359](#).
- 29 Xue PP, Wang LF, Xu JW, et al. Temperature-sensitive hydrogel for rectal perfusion improved the therapeutic effect of Kangfuxin liquid on DSS-induced ulcerative colitis mice: the inflammation alleviation and the colonic mucosal barriers repair[J]. *Int J Pharm*, 2020, 589: 119846. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2020.119846](#).
- 30 Lei XM, Zhang GS, Yang T, et al. Preparation and *in vitro* and *in vivo* evaluation of rectal in situ gel of meloxicam hydroxypropyl-cyclodextrin inclusion complex[J]. *Molecules*, 2023, 28(10): 4099. DOI: [10.3390/molecules28104099](#).
- 31 Sipos B, Csóka I, Szivacski N, et al. Mucoadhesive meloxicam-loaded nanoemulsions: development, characterization and nasal applicability studies[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2022, 175: 106229. DOI: [10.1016/j.ejps.2022.106229](#).
- 32 Botan MVG, da Silva JB, Bruschi ML. Development of nanostructured environmentally responsive system containing hydroxypropyl methylcellulose for nose-to-brain administration of meloxicam[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 262: 130015. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2024.130015](#).
- 33 Katona G, Balogh GT, Dargó G, et al. Development of meloxicam-human serum albumin nanoparticles for nose-to-brain delivery via application of a quality by design approach[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(2): 97. DOI: [10.3390/pharmaceutics12020097](#).
- 34 Chen YC, Moseson DE, Richard CA., et al. Development of hot-melt extruded drug/polymer matrices for sustained delivery of meloxicam[J]. *J Controlled Release*, 2022, 342: 189–200. DOI: [10.1016/j.jconrel.2021.12.038](#).
- 35 Yang ZY, Liu L, Sheng LJ, et al. Design of an injectable sustained release in-situ forming depot of meloxicam for pain relief[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2024, 93: 105460. DOI: [10.1016/j.jddst.2024.105460](#).
- 36 Carrêlo H, Soares PIP, Borges JP, et al. Injectable composite systems based on microparticles in hydrogels for bioactive cargo controlled delivery[J]. *Gels*, 2021, 7(3): 147. DOI: [10.3390/gels7030147](#).
- 37 江慧莹. 载美洛昔康 PLGA 微球-壳聚糖复合水凝胶缓释性能探究 [D]. 沈阳: 沈阳工业大学, 2025. DOI: [10.27322/d.cnki.gsgyu.2025.001735](#).

收稿日期: 2026 年 02 月 12 日 修回日期: 2026 年 03 月 22 日

本文编辑: 李 阳 钟巧妮