

# 纳米结晶制剂产业化研究进展

曾泷彪<sup>1,2</sup>, 廉云飞<sup>2</sup>, 张军东<sup>2</sup>, 唐文燕<sup>2</sup>, 李娟<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>中国药科大学药剂学教研室,南京 210009; <sup>2</sup>上海信谊药厂有限公司药物研究所,上海 201206)

**摘要** 随着10种纳米结晶制剂先后上市,纳米结晶技术逐渐发展成为一种成熟的技术工艺,该技术能提高药物的饱和溶解度、改善药物的溶出速率从而提高其在体内的生物利用度。随着新设备、新材料的出现,纳米结晶制剂技术也逐步呈现可控化和产业化,不同给药方式的纳米结晶制剂先后上市或进入临床研究阶段。本文综述了纳米结晶制剂的产业化生产技术、生产过程中关键工艺参数、稳定剂对产品的影响,以及利用纳米结晶技术上市或进入临床研究的药物等。

**关键词** 纳米结晶; 纳米混悬剂; 产业化; 工艺参数; 研究进展

**中图分类号** R944    **文献标志码** A    **文章编号** 1000-5048(2013)06-0504-07

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20130603

## Progress in the industrialization of nanocrystal technology

ZENG Longbiao<sup>1,2</sup>, LIAN Yunfei<sup>2</sup>, ZHANG Jundong<sup>2</sup>, TANG Wenyan<sup>2</sup>, LI Juan<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009;

<sup>2</sup>Shanghai Sine Pharmaceutical R&D Center, Shanghai 201206, China

**Abstract** In the past decade, more maturing nanocrystal technology brought about commercial marketing of ten kinds of nanocrystal formulation. The saturated solubility, dissolution rate and oral bioavailability could be improved. Emergence of new equipments and materials ensured the controllability and industrialization in the adaptation of nanocrystal technology. Nanocrystal formulations for the different routes of administration are available or in clinical investigation. This paper summarized the industrial production methods, the key processing parameters, the effects of stability-enhancer on the nanocrystal formulations, and the drugs on the market or in clinical study.

**Key words** nanocrystal; nanosuspension; industrialization; processing parameters; advances

This study was supported by Shanghai Key Technology and Development Program (No. 10dz1920400)

一项医药技术理论转化为实际产品往往需要几十年的时间,如脂质体技术从出现到产品上市历经了约25年的时间,而纳米结晶技术从1994年Müller率先研发到2000年惠氏公司推出第1个市售制剂Rapamune<sup>®</sup>(西罗莫司片),只用了不到10年的时间,目前已有10种应用纳米结晶技术的产品上市<sup>[1]</sup>。纳米结晶的制备方法有很多:如沉淀法、乳化法、高压均质法和介质研磨法等,这些都在实验室取得了成功。随着对纳米结晶制备技术的研究不断深入,已经顺利实现产品从实验室到车间的工业化生产,从之前单一的介质研磨法到目前多种方法并行,

纳米结晶技术逐渐呈现出可控化和产业化。

随着非诺贝特纳米结晶制剂Tricor<sup>®</sup>在美国的年销售额突破10亿美元<sup>[2]</sup>,该技术被视为最成功的一种纳米技术。本文综述了纳米结晶制剂的产业化生产技术、生产过程中关键工艺参数、关键物料稳定剂对产品的影响,以及利用纳米结晶技术上市或进入临床研究的药物等。

### 1 纳米结晶的特点

纳米结晶也称纳米混悬液,即以表面活性剂或聚合物为稳定剂,将纳米尺度的药物粒子分散在水

\* 收稿日期 2013-10-11    \*通信作者 Tel:025-83271287 E-mail:lijuan@cpu.edu.cn

基金项目 上海市科技支撑计划资助项目(No. 10dz1920400)

中形成的稳定胶体分散体系<sup>[3]</sup>。粒径一般在 10~1 000 nm,体系中药物粒径极小,这是纳米结晶与普通制剂最大的区别之一。根据 Ostwald-Freundlich 方程,药物粒径降至微米尤其降至纳米级别时,会显著提高其饱和溶解度;根据 Noyes-Whitney 方程,药物的溶出速率会随着饱和溶解度的增加而增加。因此纳米结晶能显著提高药物的饱和溶解度,增加药物的溶出速率,从而提高难溶性药物的口服生物利用度。此外,由于纳米结晶粒径极小,能增加与黏膜的黏附性,延长药物在体内的滞留时间而提高药物的生物利用度<sup>[6]</sup>。不论是难溶于水的药物,还是既难溶于水又难溶于油的药物,都可以通过该方法制备得到相应的纳米结晶。

纳米结晶是一种制剂中间体,可制备成注射剂、滴眼剂或喷雾剂,也可通过喷雾干燥<sup>[4]</sup>、冷冻干燥<sup>[5]</sup>或流化床技术<sup>[6]</sup>形成复合纳米结晶粉末,进一步制备适合口服的剂型。

## 2 纳米结晶产业化技术

### 2.1 不同生产技术及关键工艺参数的影响

纳米结晶的制备技术分为两类<sup>[7-8]</sup>:Bottom-up(自小而大)技术和Top-down(自大而小)技术。Bottom-up技术是指将含有药物的溶剂加入到另外一种非溶剂中,使药物浓度过饱和而析出结晶,包括沉淀法、乳化法等。这种制备技术的前提是药物分子在良溶剂和反溶剂中的溶解度要有一定的差距,而且良溶剂和反溶剂能够互溶。由于制备过程中使用了有机溶剂,可能导致有机溶剂残留,并且可能在去除有机溶剂时造成产品粒径的变化。另外,控制过程复杂、重复性差且容易发生重结晶。由于上述缺点,到目前为止,还未见Bottom-up技术在上市纳米结晶产品中运用。Top-down技术即大颗粒药物分散成小的药物粒子,包括介质研磨法、高压均质法,这两种方法是目前工业生产纳米结晶制剂最主要的方法。

#### 2.1.1 介质研磨法

介质研磨法是当前应用最广泛的一种生产方法。目前,利用纳米结晶技术上市的 10 个产品,其中 9 个采用了该技术,如惠氏制药公司的强效免疫抑制剂西罗莫司(Rapamune<sup>®</sup>)片剂、默克制药公司的化疗止吐药阿瑞匹坦(Emend<sup>®</sup>)胶囊剂、帕尔制药公司的短效口服避孕药醋酸甲地孕酮(Megace ES<sup>®</sup>)纳米混悬液和强生

公司的抗精神病药物棕榈酸帕利哌酮( Invega<sup>®</sup> sustenna)注射剂等。此技术的广泛应用,说明介质研磨法是一种适合工业化生产的技术。图 1 是介质研磨法的工业化生产流程图。

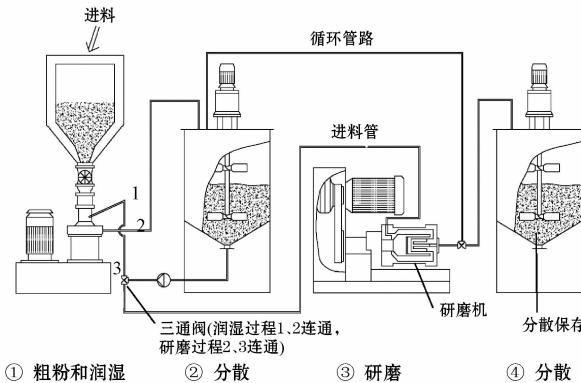


图 1 介质研磨法工业化生产流程图

为了提高研磨效率,在进样之前应进行初步粉碎,使药物粒径小于 10 μm。难溶性药物一般疏水性较强,因此原料药在初步粉碎、逐渐润湿后再进行分散,待分散均一后由泵输送到与分散罐组成内循环的介质研磨机内研磨。对于口服纳米混悬液,在产品粒径及各项指标达到要求后即可灌封保存;对将制成片剂、胶囊等口服固体制剂的纳米混悬液,为提高生产效率、减少干燥所需能耗,往往在研磨过程药物浓度较大,为了防止在干燥前粒子的聚集,此时应输送到储存罐中分散保存。

该法的核心装置是介质研磨机,将粗混悬液加入到充满研磨介质的研磨室内,研磨时药物粒子与研磨介质及其研磨室内壁发生剧烈碰撞,从而粉碎药物颗粒。得到的混合物通过筛网分离,使研磨介质和大颗粒药物截留在研磨室内,小颗粒药物则进入循环室。循环室中药物粒径如达到要求则可直接取出,其余的进行新一轮研磨(图 2)。

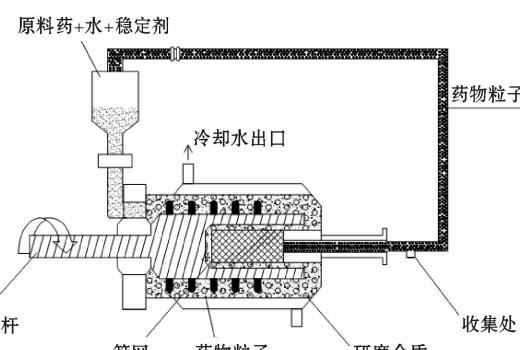


图 2 介质研磨机示意图

研磨过程中,在研磨室内发生两个相反的过程:大颗粒被粉碎成小粒子;小粒子由于相互碰撞而聚集。用该法得到粒径及多分散指数(PI)较小的纳米混悬剂需用时几个小时到几天不等,这取决于药物的性质、硬度和不同给药形式所要求的粒径大小<sup>[9]</sup>。通过对研磨介质粒径、研磨速度、研磨时间和温度等参数的控制,可以得到较理想的产品<sup>[10]</sup>。一般情况,产品粒径与研磨介质的粒径成反比,适当降低研磨介质的粒径有助于提高研磨效率,但研磨介质过小,由于缺乏足够的能量撞击粒子,反而会降低研磨效率。Kakran 等<sup>[11]</sup>用吐温 80 做稳定剂,分别用粒径 0.2 mm 和 0.4~0.6 mm 的研磨介质,制备了槲皮素纳米混悬剂。结果发现,两种方法所制备的纳米混悬剂的平均粒径分别为 337.3 和 276.7 nm,且后者的 PI 能达到 0.121,远小于前者的 PI(0.238)。研磨介质的数量是另一个重要的参数,增加研磨介质的数量可以增加介质和药物的接触位点,从而提高研磨效率,但过多的研磨介质,不但减少了药物的装载量,还增加了介质和研磨室及介质之间的碰撞而消耗更多机械能量,以及介质间的碰撞导致表面脱落而引起的污染。研磨速度直接影响着粒子二次聚集的概率,研磨速度过快,会增加粒子碰撞的机会而使粒子聚集加速。有报道称研磨速度主要影响产品的 Zeta 电位,而产品粒径的分散性受研磨速度和研磨时间共同的影响<sup>[12]</sup>。经一段研磨时间后,产品粒径会达到一个最小值,此时继续研磨不但不能减小粒径,反而有使颗粒粒径增大的趋势<sup>[10~11]</sup>,因此控制合适的研磨时间对产品质量的控制至关重要。温度对研磨效率的影响也较大,低温不仅有利于颗粒的粉碎,还能减缓粒子的聚集速度,尤其是对热敏感药物。因此,在研磨过程中,冷却过程对产品粒径及粒径的分布非常重要。

介质研磨法适用范围广,包括水和有机溶剂均不溶的药物;所制备的纳米混悬剂粒径分布窄、制备过程简单,温度可控、易于大规模生产;但是在研磨过程中会出现研磨介质的溶蚀、脱落,混入纳米混悬剂中,可能会对人体产生不良影响;另外,研磨费时,所需时间从几个小时到几天不等;长期的研磨可导致形成非结晶而使制剂不稳定。因此,研究对人体无害的新型材质的研磨介质是今后需要解决的问题之一。

2.1.2 高压均质法 到目前为止,唯一利用高压匀质技术上市的纳米结晶药物是 Skyepharma 公司在 2005 年 7 月获准上市的抗高胆固醇药非诺贝特片剂(Triglide<sup>®</sup>)。与 Tricor<sup>®</sup>不同,Triglide<sup>®</sup> 使用 Dissocubes IDD-P<sup>®</sup> 技术进行纳米化,同样大大提高了药物的饱和溶解度,减少了食物对药物吸收的影响。

该方法首先将微粉化药物制成粗混悬液,然后在高压匀质机高压泵的作用下高速通过匀化阀的狭缝,经过多次高压均质后得到纳米级的药物粒子。产品的粒径是由药物本身的性质、高压均质的压力以及循环次数决定<sup>[13]</sup>。一般情况,所得产品的粒径与均质压力及循环次数成正比,适当增加循环次数可降低产品的粒径分布<sup>[11]</sup>。

高压均质法适用于既难溶于水也难溶于油的药物,它避免了有机溶剂的加入,生产污染少;技术简单、工艺的重复性较好;另外,可无菌生产,特别适于制备注射用无菌纳米制剂。但是均质化周期长、设备能耗高且易磨损;对于熔点低的药物,后处理中需采用冷冻干燥技术,成本较高。因此该技术目前在工业上的应用不如介质研磨法广泛。

2.1.3 联用技术 单独采用一种技术很难制备出粒径分布均匀且稳定性好的纳米结晶,近几年在此基础上逐步发展起来了一种新的联用技术,其本质是 Bottom-up 和 Top-down 技术的结合,从而获得更小、更稳定的纳米粒。例如 Baxter 公司的 Nanoedge 技术<sup>[2,14]</sup>,该技术结合了沉淀法和高压匀质法两种方法。药物首先被溶解在可与水混溶的溶剂中,加入另一有机溶剂混合成混悬液,然后将此混悬液经高压均质,制备成纳米颗粒。它特别适合于制备高熔点、高油水分配系数纳米药物的制剂技术。另外,Salazar 等<sup>[15]</sup>将格列本脲先溶解在 DMSO 和叔丁醇(TBA)组成的混合溶剂中,冷冻干燥后,分别采用研磨法和高压均质法将其制备成纳米混悬剂。结果发现,处理后的药物研磨时间可以缩短为处理前的 1/24;高压均质次数能降至处理前的 1/4。研究者认为这可能是冷冻干燥过程改变了药物分子的形态,使之以无定形形态存在,由于分子之间的间距较大,干燥后疏松多孔,从而大大提高了研磨及高压均质的效率<sup>[13]</sup>。联用技术所具备的优势将是纳米结晶制剂产业化发展的趋势之一。

## 2.2 纳米混悬剂稳定剂的选择

为了保证纳米结晶产业化生产的重复性和稳定性,除了控制关键工艺参数外,稳定剂的选择对产业化的成功也至关重要。

**2.2.1 稳定剂的类型及其原理** 根据稳定剂对药物分散体系的稳定机制可分为3种:立体稳定剂、静电稳定剂和静电立体稳定剂<sup>[16-17]</sup>。

稳定剂包裹在颗粒的表面形成屏障而阻止粒子的聚集,立体稳定剂主要包括一些非离子表面活性剂和高分子聚合物等。稳定剂的用量对制剂的稳定性非常重要:过少,不能充分润湿粒子表面而增加粒子聚集的机会;过多,溶液黏度过大,会降低颗粒在分散介质中的振动频率,反而产生不利影响;且过多表面活性剂会加快Ostwald熟化过程,而过多使用高聚物稳定剂会增加溶液的黏度而给后续处理过程带来不良效果<sup>[18]</sup>。因此,稳定剂的类型和用量对于纳米混悬剂的稳定至关重要,另外,稳定剂也影响药物在体内的行为<sup>[19]</sup>。

静电稳定剂主要是通过将带电荷的分子吸附到粒子表面,形成静电斥力和高能屏障,从而阻止粒子聚集。静电稳定剂主要包括离子型表面活性剂和带电荷的聚合物等。十二烷基硫酸钠是常用的离子型表面活性剂,但其在水溶液中容易产生泡沫,无论对介质研磨法和高压均质法都将产生不利影响,因此其用量不可过大。

表1 稳定剂在纳米结晶制剂中的应用

稳定剂	示例药物	制备方法	参考文献
<b>单一稳定剂</b>			
静电稳定剂			
Poloxamer 188	盐酸瑞伐拉赞	HPH	[22]
Poloxamer 407	伊曲康唑	HPH	[16]
Tween 80	叶酸	HPH	[23]
立体稳定剂			
PVP K30	辛伐他汀	超声-沉淀法	[24]
Pluronic F68	糖皮质激素	HPH	[25]
Plantacare 2000	芹菜素(apigenin)	MM-HPH	[26]
PVA	尼群地平	超声-沉淀法	[18]
<b>多种稳定剂</b>			
PVP K30 + F68	非诺贝特	HPH	[27]
HPC + SLS + PVP + Docusate sodium	BMS-488043	MM	[28]
Pluronic F68 + Lecithin	冬凌草甲素	HPH	[29]
PVP + HPMC + SLS	氢化可的松	沉淀法	[30]
Poloxamer 188 + Sodium cholic acid + Mannitol	尼莫地平	HPH	[31]
Lecithin + Poloxamer 188	水飞蓟素	HPH	[32]
Poloxamer 188 + InutecSP1 + Tween 80 + Plantacare 2000	Hespratin	HPH	[21]
SLS + Tween 80	L-抗坏血酸棕榈酸酯	HPH	[33]

MM = Media milling(介质研磨法); HPH = High-pressure homogenization(高压均质法)

有时由于粒子间的吸引力太大,单独使用一种稳定剂不能达到理想的效果。为了阻止粒子聚集,常联合使用立体稳定剂和静电稳定剂,目前联合使用多种稳定剂已成为一种发展趋势。

**2.2.2 稳定剂的选择** 通常,制剂中药物与稳定剂的质量比一般在1:3~50:1<sup>[16]</sup>。表1总结了部分纳米混悬剂中稳定剂的使用情况。应用最广泛的非离子表面活性剂是泊洛沙姆和吐温80,但吐温80由于以液体状态存在,以其为稳定剂的纳米混悬剂不适合使用喷雾干燥。另外,离子型表面活性剂(如十二烷基硫酸钠)、天然生物表面活性剂(如卵磷脂)和胆酸也常应用于纳米混悬剂中。高聚物稳定剂主要包括纤维类,如羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基纤维素(HPC)等,如已上市产品盐酸替扎尼定(Zanaflex<sup>®</sup>)中使用的稳定剂就是HPMC。另外,从很多文献和专利中发现聚乙烯吡咯烷酮(PVP)应用的也较为普遍,这还与PVP本身有一定的增溶作用有关<sup>[20]</sup>。

选择稳定剂的时候,还应该考虑其他制备过程。例如,选择低熔点的稳定剂会限制后续干燥方法的选择,当利用低熔点的吐温或者泊洛沙姆做稳定剂时,在喷雾干燥过程中,粒子可能会聚集<sup>[10]</sup>。稳定剂决定混悬液生产和储存期间的物理化学稳定性,但在生产过程中稳定剂并不影响制剂的粒径<sup>[21]</sup>。

### 3 纳米结晶药物的表征

平均粒径及其分散系数是纳米混悬剂的两个重要参数,它决定纳米混悬液的其他性质,如饱和溶解度、溶出速率、物理稳定性,甚至影响纳米混悬剂在体内的行为。粒径的减小可以增加颗粒的布朗运动,减少沉降而增加混悬剂的稳定性。分散系数较大的产品粒径分布大,而饱和溶解度随粒径不同而不同,因此,体系中的小颗粒会逐渐溶解,而大颗粒继续长大,即易发生 Ostwald 熟化<sup>[13]</sup>。通常,粒径分布越小,纳米混悬剂的稳定性越高。目前,常用光子相关光谱(PCS)、激光衍射(LD)及库尔特计数器来检测粒径和粒径分布。PCS 检测结果常用 PI 表示,PI 越低,粒径分布越窄,混悬液的稳定性越高。

在纳米混悬剂的制备过程中,有些药物的晶型可能会发生改变成无定形,也有仍然保持原有晶型状态。高能无定形态颗粒不稳定,长时间贮存易转换成低能晶型态<sup>[11]</sup>。因此,有必要对纳米结晶的晶型进行检测。目前,常采用 X-粉末衍射和差示扫描量热法(DSC)来测定药物的晶型。结晶态物质有一个精确的熔点,而无定形态物质没有,这也可作为区别物质晶型的一个标准<sup>[17]</sup>。颗粒形态的检测方法主要有扫描电镜(SEM)、透射电镜(TEM)和原子力显微镜(AFM)等。

Zeta 电位能反映纳米混悬剂中粒子表面的电荷情况,而表面的电荷直接关系其静电力的大小,粒子之间由于静电力所产生的排斥力是维持其稳定的一个重要因素。此外,纳米结晶技术的最初目的是提高难溶性药物的溶解度,因而,纳米结晶的溶出度也是重要的考察指标之一。

### 4 已上市及进入临床研究的纳米结晶制剂

纳米结晶具备的特性使得其在各种给药途径中都占有优势,也使纳米结晶在开发难溶性药物方面得到了日益广泛的应用。第 1 个纳米结晶市售制剂是 Wyeth 公司在 2000 年推出的 Rapamune<sup>®</sup>(西罗莫司)片剂。刚上市时仅有 1 mg 和 2 mg 两种规格,随纳米结晶技术的发展,Wyeth 公司又推出了含量更少的剂量规格(0.5 mg)。片剂中纳米结晶药物的含量存在上限,超过上限,会增加药物粒子的接触而使纳米结晶药物在压缩过程中重新

聚集。Rapamune<sup>®</sup> 药物含量如此少,而其片重达 360 mg,如此低的含量可以避免片剂在压缩过程中纳米结晶聚集的问题。此外,与未采用纳米结晶技术的西罗莫司口服液相比,Rapamune<sup>®</sup> 的生物利用度提高了 21%<sup>[14]</sup>。第 2 个利用纳米结晶技术上市的药物是 Merck 公司在 2001 年上市的抗呕吐药 Emend<sup>®</sup>,该药物的含量达 125 mg(较 Rapamune<sup>®</sup> 高的多),由于含量高,为了避免纳米结晶在压缩过程中聚集而将其制成胶囊。动物实验发现,Emend<sup>®</sup> 在禁食 Beagle 犬体内的生物利用度与进食状态下相近,而普通混悬剂在进食条件下的生物利用度是禁食条件的 3.2 倍<sup>[34]</sup>。

2004 年 Abbott 公司成功研发出非诺贝特纳米结晶制剂 Tricor<sup>®</sup>,纳米结晶技术的应用不仅延长了非诺贝特的专利期,而且是一种更优良的制剂。Tricor<sup>®</sup> 在进食状态下,较普通制剂在体内的吸收提高了 35%<sup>[2]</sup>,减少了食物对吸收的影响,研究者认为这主要归功于纳米结晶对胃肠道黏膜的黏附作用。Tricor<sup>®</sup> 是非诺贝特专利到期后销量最好的一种产品,在美国的年销售额突破 10 亿美元。

2005 年 Par Pharmaceutical 公司上市的短效避孕药醋酸甲地孕酮(Megace ES<sup>®</sup>)是一种口服混悬制剂,它的剂量为 625 mg/5 mL, Megace ES<sup>®</sup> 和 Tricor<sup>®</sup> 一样,能减少食物对制剂生物利用度的影响,而且它的口服剂量仅是普通制剂的 1/4, Megace ES<sup>®</sup> 的上市也说明经采用合适方法与处方的纳米混悬液能保持良好的物理稳定性。

棕榈酸帕利哌酮(Invista<sup>®</sup> sustenna)是强生公司 2009 年上市的抗精神病药,也是到目前为止唯一上市的注射型纳米混悬剂。Invista<sup>®</sup> sustenna 载药量高、表面活性剂含量较少因而安全性好;另外,该药每月只需肌肉注射 1 次,患者的顺应性大大提高。此外,还有多种通过注射给药的纳米混悬剂正处于临床研究阶段,如正处于Ⅱ期临床的丙脒腙(guanylhydrazone)和处于Ⅲ期临床的紫杉醇等<sup>[35]</sup>。

通过肺部及表皮给药的纳米结晶制剂还未见成功上市的产品,大多数正处于临床研究阶段,如通过肺部给药的布地奈德(budesonide)正处于Ⅰ期临床,通过表皮给药治疗皮炎的 Silver 正处于Ⅱ期临床研究<sup>[35]</sup>,相信在不久的将来,随着这些产品的上市,纳米结晶给药方式将更加多样化。

表2 已上市的纳米结晶制剂

商品名(中文通用名)	研发公司	适应证	制备方法	剂型	规格	FDA 批准时间
Rapamune®(西罗莫司)	Wyeth 公司	免疫抑制剂	MM	片剂	0.5/1/2 mg	2000-08
Emend®(阿瑞匹坦)	Merck 公司	抗呕吐	MM	胶囊剂	40/80/125 mg	2003-03
Tricor®(非诺贝特)	Abbott 公司	降血脂	MM	片剂	48/145 mg	2004-11
Triglide®(非诺贝特)	Skye Pharma 公司	降高胆固醇	HPH	片剂	50/160 mg	2005-05
Megace ES®(醋酸甲地孕酮)	Par 制药公司	短效避孕药	MM	口服混悬液	125 g/L	2005-07
Invega® sustenna(棕榈酸帕利哌酮)	强生公司	抗精神病药	MM	肌肉注射剂	39/78/117/156/234 g/L	2009-07
Avinza®(硫酸吗啡碱)	King 制药公司	癌症疼痛	MM	胶囊剂	30/60/90/120/45/75 mg	2002-03
Focalin® XR(右旋苯哌啶醋酸甲酯)	Novartis 公司	抗多动症	MM	缓释胶囊剂	5/10/15/20/25/30/35/40 mg	2005-05
Ritalin® LA(苯哌啶醋酸甲酯)	Novartis 公司	抗多动症	MM	缓释胶囊剂	10/20/30/40 mg	2002-06
Zanaflex(盐酸替扎尼定)	Acorda 公司	肌肉松弛药	MM	胶囊剂	2/4/6 mg	2002-08

## 5 小结

纳米结晶不仅能解决药物溶解性和溶出度的问题,还能改变药物的体内药代动力学特征,从而改善药物的安全性和有效性。随着纳米结晶优势的逐步探索和其技术的不断发展,今后有望在化妆品、保健品及农用化学品等领域得到广泛应用<sup>[36]</sup>。

非诺贝特纳米结晶单一产品在美国的年销售额突破10亿美元,且部分纳米结晶产品的价格较普通制剂高出约100倍,如此巨大的利润空间,吸引着越来越多的制药企业从事纳米结晶产品的研发。然而,随着时代的进步,对纳米结晶生产设备及产品的的要求会越来越高,生产效率高、污染少、控制简单的设备亟待开发。制备粒径更小,物理稳定性更好、且可大规模工业化生产可能是纳米结晶技术今后发展方向之一。

## 6 本课题组在此领域的研究

本课题组开展了纳米结晶相关的研究工作,重点对介质研磨法的工艺及稳定剂的选择进行了深入研究。本课题组以尼莫地平为模型药物,经过处方和工艺的筛选,制备了粒径为 $(261.2 \pm 5.66)$  nm,PI为 $0.160 \pm 0.022$ 、Zeta电位为 $- (32.1 \pm 0.4)$  mV,稳定性较好的纳米混悬液,并经喷雾干燥和冷冻干燥进一步制成纳米结晶粉末,X线粉末衍射和DSC检测发现,研磨和干燥过程药物晶型未发生改变,其饱和溶解度较原料药提高了60倍,溶出速率也大大加快。其纳米结晶片剂及其在体内的生物利用度研究正在进行中。

## 参考文献

- [1] Pardeike J, Müller RH. Nanosuspensions: a promising formulation for the new phospholipase A2 inhibitor PX-18 [J]. *Int J Pharm*, 2010, **391**(1/2):322-329.
- [2] Shegokar R, Müller RH. Nanocrystals: industrially feasible multi-functional formulation technology for poorly soluble actives [J]. *Int J Pharm*, 2010, **399**(1/2):129-139.
- [3] Rabinow BE. Nanosuspensions in drug delivery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, **3**(9):785-796.
- [4] Chaubal MV, Popescu C. Conversion of nanosuspensions into dry powders by spray drying: a case study [J]. *Pharm Res*, 2008, **25**(10):2302-2308.
- [5] Beirowski J, Ingelbrecht S, Arien A, et al. Freeze-drying of nanosuspensions, 1: freezing rate versus formulation design as critical factors to preserve the original particle size distribution [J]. *Int J Pharm*, 2011, **100**(5):1958-1968.
- [6] Bose S, Sshenck D, Ghosh I, et al. Application of spray granulation for conversion of a nanosuspension into a dry powder form [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, **47**(1):35-43.
- [7] Müller RH, Gohla S, Keck CM. State of the art of nanocrystals — Special features, production, nanotoxicology aspects and intracellular delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm* 2011, **78**(1):1-9.
- [8] Verma S, Gokhale R, Burgess DJ. A comparative study of top-down and bottom-up approaches for the preparation of micro/nanosuspensions [J]. *Int J Pharm*, 2009, **380**(12):216-222.
- [9] Gao L, Zhang DR, Chen MH. Drug nanocrystals for the formulation of poorly soluble drugs and its application as a potential drug delivery system [J]. *J Nanopart Res*, 2008, **10**(5):845-862.
- [10] Peltonen L, Hirvonen J. Pharmaceutical nanocrystals by nanomilling: critical process parameters, particle fracturing and stabilization methods [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2010, **62**(11):1569-1579.

- [11] Kakran M, Shegokar R, Sahoo NG, et al. Fabrication of quercetin nanocrystals: comparison of different methods [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, **80**(1): 113–121.
- [12] Singare DS, Marella S, Gowthamrajan K, et al. Optimization of formulation and process variable of nanosuspension: an industrial perspective [J]. *Int J Pharm*, 2010, **402**(1/2): 213–220.
- [13] Salazar J, Heinzerling O, Müller RH, et al. Process optimization of a novel production method for nanosuspensions using design of experiments (DoE) [J]. *Int J Pharm*, 2011, **420**(2): 395–403.
- [14] Keck CM, Müller RH. Drug nanocrystals of poorly soluble drugs produced by high pressure homogenisation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, **62**(1): 3–16.
- [15] Salazar J, Ghanem A, Müller RH, et al. Nanocrystals: comparison of the size reduction effectiveness of a novel combinative method with conventional top-down approaches [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, **81**(1): 82–90.
- [16] Eerdenbrugh BV, Mooter GV, Augustijns P. Top-down production of drug nanocrystals: nanosuspension stabilization, miniaturization and transformation into solid products [J]. *Int J Pharm*, 2008, **364**(1): 64–75.
- [17] Wu LB, Zhang J, Watanabe W. Physical and chemical stability of drug nanoparticles [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, **63**(6): 456–469.
- [18] Xia DN, Quan P, Piao HZ, et al. Preparation of stable nitrendipine nanosuspensions using the precipitation-ultrasonication method for enhancement of dissolution and oral bioavailability [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2010, **40**(4): 325–334.
- [19] Merisko-Liversidge E, Liversidge G. Nanosizing for oral and parenteral drug delivery: a perspective on formulating poorly-water soluble compounds using wet media milling technology [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, **63**(6): 427–440.
- [20] Zhang X, Sun N, Wu B, et al. Physical characterization of lansoprazole/PVP solid dispersion prepared by fluid-bed coating technique [J]. *Powder Technol*, 2008, **182**(3): 480–485.
- [21] Mishra PR, Shaal LA, Müller RH, et al. Production and characterization of hesperetin nanosuspensions for dermal delivery [J]. *Int J Pharm*, 2009, **371**(1/2): 182–189.
- [22] Li W, Yang YG, Tian YS, et al. Preparation and *in vitro/in vivo* evaluation of revaprazan hydrochloride nanosuspension [J]. *Int J Pharm*, 2011, **408**(1/2): 157–162.
- [23] Pardeike J, Strohmeier DM, Schrodil N, et al. Nanosuspensions as advanced printing ink for accurate dosing of poorly soluble drugs in personalized medicines [J]. *Int J Pharm*, 2011, **420**(1): 93–100.
- [24] Xu Y, Lu Y, Qi JP, et al. Preparation and characterization of simvastatin nanocrystal [J]. *China Science Paper* (中国科技论文), 2012, **7**(3): 219–223.
- [25] Kassem MA, Abdel Rahman AA, Ghorab MM, et al. Nanosuspension as an ophthalmic delivery system for certain glucocorticoid drugs [J]. *Int J Pharm*, 2007, **340**(1/2): 126–133.
- [26] Shaal LA, Shegokar R, Müller RH. Production and characterization of antioxidant apigenin nanocrystals as a novel UV skin protective formulation [J]. *Int J Pharm*, 2011, **420**(1): 133–140.
- [27] Li XM, Gu L, Wang YL, et al. Preparation of fenofibrate nanosuspension by melt-emulsification [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2009, **40**(5): 349–354.
- [28] Fakes MG, Vakkalagadda BJ, Qian F, et al. Enhancement of oral bioavailability of an HIV-attachment inhibitor by nanosizing and amorphous formulation approaches [J]. *Int J Pharm*, 2009, **370**(1/2): 167–174.
- [29] Gao L, Zhang DR, Chen MH, et al. Studies on pharmacokinetics and tissue distribution of oridonin nanosuspensions [J]. *Int J Pharm*, 2008, **355**(1/2): 321–327.
- [30] Ali HSM, York P, Blagden N. Preparation of hydrocortisone nanosuspension through a bottom-up nanoprecipitation technique using microfluidic reactors [J]. *Int J Pharm*, 2009, **375**(1/2): 107–113.
- [31] Xiong RL, Lu WG, Li J, et al. Preparation and characterization of intravenously injectable nimodipine nanosuspension [J]. *Int J Pharm*, 2008, **350**(1/2): 338–343.
- [32] Zheng DD, Wang YC, Zhang DR, et al. *In vitro* antitumor activity of silybin nanosuspension in PC-3 cells [J]. *Cancer Lett*, 2011, **307**(2): 158–164.
- [33] Teeranachaideekul V, Junyaprasert VB, Souto EB, et al. Development of ascorbyl palmitate nanocrystals applying the nanosuspension technology [J]. *Int J Pharm*, 2008, **354**(1/2): 227–234.
- [34] Wu Y, Loper A, Landis E, et al. The role of biopharmaceutics in the development of a clinical nanoparticle formulation of MK-0869: a Beagle dog model predicts improved bioavailability and diminished food effect on absorption in human [J]. *Int J Pharm*, 2004, **285**(1/2): 135–146.
- [35] Pu XH, Sun J, Li M, et al. Formulation of nanosuspensions as a new approach for the delivery of poorly soluble drugs [J]. *Curr Nanosci*, 2009, **5**(4): 417–427.
- [36] Müller RH, Keck CM. Twenty years of drug nanocrystals: where are we, and where do we go [J]? *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, **80**(1): 1–3.