

难溶性药物纳米混悬剂的制备方法

贺艳丽*,张迎庆[†](湖北工业大学轻工学部食品与制药工程学院,武汉 430068)

中图分类号 TQ460.6;R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)04-0556-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.04.39

摘要 目的:为难溶性药物纳米混悬剂的制备提供参考。方法:以“难溶性药物”“纳米混悬剂”“纳米晶”“Poorly soluble drugs”“Nanosuspensions”“Nanocrystal”等为关键词,组合检索2001年1月—2015年6月在PubMed、Elsevier、中国知网、万方、维普等数据库中有关难溶性药物纳米混悬剂的相关文献,对其制备方法进行综述。结果:共查阅到相关文献100余篇,其中有效文献41篇;形成纳米晶的途径主要有两个,即将大颗粒药物分散成药物纳米晶和将溶解状态的药物聚集成药物纳米晶;其制备方法可分为分散法、凝聚法和乳化法三大类。但是单一使用某一方法难以达到理想效果,应根据需要联合使用几种方法。结论:纳米混悬剂是一种有前景的给药方式,建议在现有方法基础上进一步研究其稳定性和开发新的制备技术。

关键词 难溶性药物;纳米混悬剂;分散法;凝聚法;乳化法

高通量筛选等新技术的广泛应用使新药的开发效率大幅提高,然而在开发的新药,约有90%的新药为水难溶性药物^[1]。近几年,有很多从中草药中提取出的很有治疗价值的活性物质也都是水难溶性的,比如乌索酸^[2]、和厚朴酚^[3]、皂苷C^[4]等。因难溶性药物在胃肠道的溶出速率较慢,致使其吸收受限、生物利用度低^[5]。所以,增加难溶性药物的溶解度、提高其生物利用度,一直是药剂学研究领域的一项重要内容。

目前,难溶性药物增溶的方法主要有环糊精包合技术、固体分散体技术、添加增溶剂或助溶剂、合成水溶性前体技术以及制成纳米混悬剂、脂质体、渗透泵制剂等^[6]。有文献报道,有些增溶剂或助溶剂的使用会影响制剂的吸收和生理活性,甚至会产生刺激性和毒性^[7]。也有文献报道,环糊精包合技术、制成脂质体或制成渗透泵片等方法大都存在载药量低、稳定性差、重现性差、制备工艺复杂等问题,而合成水溶性前体技术又受限于药物自身化学结构^[8]。

纳米混悬剂是一种通过表面活性剂或高分子聚合物的稳定作用,将纯药物纳米粒分散于液体形成的亚微米胶态分散体系^[9]。其几乎适用于所有难溶性药物,具有改善难溶性药物的生物利用度、降低给药剂量、减少毒副作用、给药途径多样^[10]等优点。同时,药物颗粒达到纳米级别后,可使其具备不同于普通制剂的理化性质^[11]。笔者以“难溶性药物”“纳米混悬剂”“纳米晶”“Poorly soluble drugs”“Nanosuspensions”“Nanocrystal”等为关键词,组合检索2001年1月—2015年6月在PubMed、Elsevier、中国知网、万方、维普等数据库中有关难溶性药物纳米混悬剂的相关文献。结果,共查阅到相关文献100余篇,其中有效文献41篇。现主要对这些制备纳米混悬剂的方法进行综述,以期为难溶性药物纳米混悬剂的制备提供参考;形成纳米晶的途径主要有两个,即将大颗粒药物分散成药物纳米晶和将溶解状态的药物聚集成药物纳米晶。目前,纳米混悬剂的制备方法大致分为分散法、凝聚法和乳化法三大类。

1 分散法

分散法是将难溶性药物粗颗粒分散成符合混悬剂粒径要

* 硕士研究生。研究方向:生物制药。E-mail:1558465082@qq.com

[†] 通信作者:教授。研究方向:生物药物及制剂。电话:027-59750481。E-mail:zhangyingqing@mail.hbut.edu.cn

求的颗粒,再分散于介质中,从而制成纳米混悬剂的方法^[12]。

1.1 介质研磨法

介质研磨法是先先将药物与加有稳定剂的分散介质混匀,再一起放入介质研磨机的研磨室内,研磨机快速运转,使药物粒子与研磨介质、研磨室内壁、药物粒子之间发生猛烈的碰撞,从而得到纳米级别的药物粒子^[13]。混合物中的小颗粒药物粒子通过滤网进入再循环室,大颗粒和研磨介质则留在研磨室内。再循环室内的药物粒子一旦达到所需的纳米级别就被取出,否则应继续研磨。研磨介质一般为高交联聚苯乙烯树脂、超致密陶瓷介质、玻璃珠^[14]、氧化锆珠或氧化钽稳定的氧化锆珠^[15]。研磨介质的尺寸及数量、研磨速度、研磨时间等因素大都会影响药物粒子的粒径^[16-18]。

戎欣玉等^[19]应用介质研磨法制备出平均粒径为165 nm的阿奇霉素纳米粒子,研磨前后药物的晶型和化学结构没有明显改变,纳米晶的溶出速率明显增大,在10 min时,以十二烷基磺酸钠(SDS)为表面活性剂的纳米晶的累计溶出率可达到75%,是同一时间原料药溶出量的7.5倍左右;在45 min时纳米晶可基本完全溶解,而同样条件下原料药平衡时的溶出总量仅为其21%左右。曾泷彪等^[20]采用介质研磨法制备尼莫地平纳米混悬剂,粒径为(261.2±5.7) nm,X射线粉末衍射和差示扫描量热分析结果显示纳米冻干粉中药物晶型状态没有改变,但与原料药相比,纳米冻干粉的饱和溶解度提高了近60倍。

本法具有适用范围广、制备过程简单、适用于工业生产、所制粒子粒径分布窄、制备过程温度可控等优点。缺点是在研磨过程中有可能混入一定量的研磨介质,用药后,可能会产生严重的不良后果,所以该法不适用于制备注射用纳米混悬剂,已上市的基于介质研磨法的纳米晶药物都是口服给药。在工业化大生产中,为了获得平均粒径小于200 nm且分散均匀的分散体系,研磨时间一般为30~60 min^[21]。在现有的研磨介质中,氧化锆珠在研磨的过程中造成的污染较小,但成本较高。一般应根据药物性质、球磨机的线速度及运行时间来选择经济有效的研磨介质。

1.2 高压匀质法

第一代高压匀质机有穴蚀喷嘴型和碰撞阀体型。应用较多的是碰撞阀体型,即先将药物微粉化制成混悬液,然后在高压匀质机高压泵的作用下强行高速通过匀化阀的狭缝,瞬间失压的药物混悬液以极高的流速喷出,碰撞在冲击环上,利用

其产生的空穴效应、撞击效应和剪切效应制得纳米混悬剂。第二代高压匀质机采用了射流的原理,使药物混悬液快速流经Y型匀质腔,自相碰撞而制得纳米混悬剂。本法可一步完成,也可分两步完成,即经过两个串联的均化阀,第一个均化阀的压力降较大,主要起分散混悬剂的作用,第二个均化阀的压力降小于第一个,以提高纳米混悬液的稳定性^[23]。

Wang ZP等^[23]采用高压匀质法制备出平均粒径为(73.1±3.7) nm的小檗碱纳米混悬剂;给实验组小鼠灌胃50 mg/kg剂量的小檗碱纳米混悬剂8周,有明显的降血糖、降胆固醇和减轻体质量的效果,其疗效远优于等剂量的普通市售小檗碱制剂,且比300 mg/kg剂量的二甲双胍疗效好。这些数据表明,低剂量的小檗碱纳米混悬剂即可提高2型糖尿病小鼠的脂质代谢,降低血糖。

郭东杰等^[24]采用反溶剂结合高压均质法进行制备。溶剂与反溶剂体积比为10:1,分别于200、500 bar压力下预均质2次,然后加压到800 bar均质20次,得到牡荆苷纳米混悬液;再在-40℃条件下预冻24 h后取出,冷冻干燥48 h,即得牡荆苷纳米混悬剂冻干粉。测得该冻干粉复溶后平均粒径为(135.7±10) nm,ζ电位为(-17.05±1.40) mV,扫描电镜(SEM)结果显示牡荆苷纳米粒子以近球形形态存在,X射线衍射、差示扫描量热法及红外光谱证实冻干粉中牡荆苷纳米晶化学性质没有改变,但其体外溶出度与原料药相比显著提高,5 min内其体外溶出量为药物原料药的4.5倍。

高压均质法不仅具有介质研磨法的优点,还可避免研磨介质的参入,但第一代高压匀质机会引入残落的惰性金属,对人体产生一定的毒性,也不适合制备注射用纳米混悬剂。第二代高压匀质机解决了金属残留的问题,可以用来制备注射用无菌纳米混悬剂,同时提高了腔体的使用寿命,但不适用于浓度和黏度较高的药液,并且匀质次数相对较多,得到的纳米晶粒径分布较宽。在使用高压匀质机匀质之前,要预先将药物微粉化为粒径不大于25 μm的微粒,并且不同药物的匀质压力和匀质次数也会不一样,需要通过预试验筛选出适于该药物的匀质压力和匀质次数。

2 凝聚法

物质在凝聚过程中,一个新相的形成与结晶过程相似,要经历晶核的形成和晶体的长大两个阶段,如果晶核形成很快,而晶体的生长速度很慢或停止生长,就可得到分散度高、粒径较小的溶胶;反之,只能得到颗粒很粗的溶胶,甚至是沉淀。通过控制药物结晶或沉淀的形成条件,即可制成纳米混悬剂。常见的制备技术有超临界流体技术、沉淀法、压缩流体法、溶剂蒸发沉降法、类乳化溶剂扩散法及固态反相胶束溶液法等^[25]。在实际应用中,经常不同方法配合使用,最常见的是与高压匀质的联合使用。

2.1 超临界流体技术

在超临界状态下,药物的溶解度会随着温度和压强在较大范围内波动。利用超临界流体如二氧化碳等与药物溶液混匀后经喷嘴喷出,在几十微秒内快速形成药物纳米粒子。根据超临界流体在药物结晶过程中的不同作用,可将结晶法分为快速膨胀技术和超临界反溶剂技术^[26]。

2.1.1 快速膨胀技术(RESS) 先将药物溶解于一定温度和压力的超临界流体中,然后使超临界流体经过特定的喷嘴喷出,瞬间减压膨胀,致使药物溶解度降低达到过饱和状态,从而析

出纳米级别的晶体。药物浓度、超临界流体压力及膨胀室的温度都会影响药物粒径。Thakur R等^[27]用RESS法制备了苯妥英钠纳米晶体。在196 bar和45℃下,药物在超临界CO₂中的溶解度为0.02 mg/g,加入薄荷醇作为固体助溶剂后,溶解度为8.9 mg/g,可能是因为薄荷醇与苯妥英钠之间的相互作用致使苯妥英钠的溶解度增强了400倍。并且,固体助溶剂阻碍了药物颗粒的生长,从而形成更小的纳米晶体,比如,在96 bar和45℃条件下,不加和加入固体助溶剂得到的终产品平均粒径分别为200、120 nm;在196 bar和45℃条件下,则所得终产品平均粒径分别为105、75 nm。

RESS法操作简单,流程短、耗能小,无有机溶剂污染,在制备药物纳米晶体方面有广阔的应用前景。缺点是CO₂消耗量大,并且大多数药物在超临界流体中几乎不溶或溶解度很小,使得此项技术使用受限。

2.1.2 超临界反溶剂技术(SAS) SAS法主要用于不溶于超临界CO₂流体的药物,应用更广泛。先将难溶性药物溶解于相应溶剂中,再通过喷嘴与超临界流体混匀,药物遇到该反溶剂析出,形成纳米结晶。

Yang X等^[28]为解决黄芩素糖苷的溶解度和膜通透性问题,以N,N-二甲基甲酰胺(DMF)和甲醇为溶剂使药物溶解。采用SAS法,在喷嘴处装有功率为150 W的超声装置,制备出粒度为(342.6±18.2) nm的黄芩素糖苷纳米混悬剂,其多分散系数(PDI)值为0.32±0.06,溶出速率有明显提高,口服给药后,其血药峰浓度c_{max}为原料药的12倍。

喷嘴的几何形状、溶液的注入速率、超临界流体的压力、有机溶剂的种类等条件都会影响纳米粒的粒径和晶型。该法还会伴有有机溶剂残留的问题。传统的SAS法制备出的药物晶体粒径一般在微米级别,若在喷嘴部位装上超声装置,可促进液滴和超临界流体的分散作用,可制得纳米级药物晶体^[29]。但此技术很难应用于工业化大生产。

2.2 沉淀法

先把难溶性药物溶解,再把含有难溶性药物的溶液滴加到反溶剂中,药物浓度达到过饱和而析出结晶。通过控制析晶温度和机械搅拌速度,使晶核的形成快而生长慢,从而得到理想的纳米混悬液。在使用该法制备难溶性药物纳米晶时,不仅需要筛选出恰当的有机溶剂及其比例,还要选出适当的析晶温度和搅拌速度,以使析出的药物晶体粒度达到要求。

Das S等^[30]利用此技术制备出的粒径范围在150~290 nm的两性霉素B纳米混悬剂,其在30 min体内释放度可以达到60%,且动物实验结果显示,该纳米混悬剂对眼球无任何刺激。He SN等^[31]采用反溶剂超声沉淀法,以乙醇为良溶剂,水为反溶剂,将1 ml溶有药物的有机相在搅拌速度为1 000 r/min的条件下加至20 ml水中,然后用超声波处理器处理以减小粒径,整个过程控制温度在4~8℃。结果,制备出的替尼泊苷纳米混悬剂粒径为(151±11) nm, PDI值为0.138,分散性较好。对携带有C6肿瘤细胞的大鼠体内抗肿瘤实验表明,与市售替尼泊苷注射液(VUMON)相比,该混悬剂对肿瘤细胞抑制率比VUMON高12%,且其冻干制剂的稳定性良好。

应用沉淀法的前提条件有两点:其一,药物至少能溶解于一种溶剂;其二,这一溶剂与反溶剂应能混溶。所以沉淀法的缺点在于不能应用于既不溶于水又不溶于非水溶剂的药物。另外,沉淀法中很多情况下都要用到有机溶剂溶解药物,而有

机溶剂会残留在药物制剂中,影响人体使用的安全性^[32],但该法的设备便宜、程序简单,易于工业化生产。

2.3 纳米喷雾干燥法

先将难溶性药物溶解,再使该药物溶液通过特定的喷嘴进行喷雾干燥,所得药物颗粒以含有稳定剂的水相分散即得纳米混悬剂。

Xu Y等^[33]利用纳米喷雾干燥工艺制备了难溶性药物阿立哌唑的纳米粒,测得粒径为357 nm,并比较了阿立哌唑原料药与稳定剂的物理混合物和纳米粒在不同pH介质中的溶解度。结果显示,在水、pH 7.0和4.0介质中,上述三者的溶解度(g/ml)分别为0.25、0.8、2.5、0.2、0.3、3.2和120、280、400。这说明本工艺制备的纳米粒溶解度明显高于原料药和混合物。

Kumar S等^[34]采用喷雾干燥法,将100 ml混悬液制剂以7.5 ml/min的速度经0.5 mm的喷嘴喷出,控制入口温度为150 ℃,保持雾化气体压力恒定在40 mm Hg,制备出粒径为114 nm的萘普生纳米混悬剂,其溶出度达到原来的2倍。

在纳米喷雾干燥技术应用过程中,喷雾干燥温度、喷嘴孔径大小及料液组成和浓度对于药物颗粒的大小、形貌、分散性、流动性及热敏性物质的保护等至关重要。因此,各工艺参数需要不断探索和优化。此法操作简单、药物粒径可控,但是对于比重特小的药物来说,再次用水相分散不易形成稳定且均一的混悬液^[35];另外,该法也不适于制备对热不稳定的药物。

3 乳化法和微乳化法

乳化法是先难溶性药物溶解于有机溶剂中制成O/W型乳剂,乳滴内相包裹难溶性药物,再通过减压蒸馏、超声破碎、对流均质等方法使有机溶剂挥发,药物析出形成纳米混悬剂,通过超速离心得纳米级药物或进行浓缩。通过控制乳滴大小可调节药物粒径。有机溶剂一般选择乙酸乙酯、乙酸甲酯等^[36]。

微乳化法制备纳米混悬剂的原理同上,只是选用的有机溶剂是与水部分互溶的有机溶剂(如乳酸丁酯、三乙酸甘油酯等),使其作为内相制备乳剂,然后用水稀释,使内相的有机溶剂被水溶解而析出药物,再通过超速离心分离出药物的纳米粒子或浓缩得到纳米混悬液^[37]。

毛利娟等^[38]采用熔融乳化法制备非诺贝特纳米混悬剂,并且以粒径和 ζ 电位为指标进行了处方筛选,所制纳米混悬剂溶出速率显著高于原料药和微粉化原料药。体内药动学试验结果表明,纳米混悬剂组的药-时曲线下面积(AUC)和峰值浓度(c_{max})是原料药组的10倍以上。吴雪梅等^[39-40]以肉豆蔻酸异丙酯为油相、聚氧乙烯化蓖麻油RH40为表面活性剂、乙醇为助表面活性剂制备了姜黄素自乳化制剂,姜黄素的溶解度比在水中增加了24.9万倍,并且微乳体系稳定性良好。姜黄素微乳给药后,体内吸收量明显增加,体内存留时间明显延长,因此可减少给药剂量和给药次数。

采用此法制备纳米混悬剂,简单易行,但需要筛选出合适的乳化剂,但目前对乳化剂的筛选还停留在依据经验和大规模试验筛选的基础上,工作量大。并且,乳液中还会存在一些未被包封的游离药物,这些游离药物会随着时间延长而在水相中凝结成较大颗粒,所以该法制备出的纳米混悬剂常会伴有稳定性差的问题。

4 结语

上述纳米混悬剂的几种制备方法都各有优缺点,单独使用不一定能达到理想的效果,一般应综合考虑药物性质、临床

剂型要求、粒径、稳定性、耗能等方面,联合使用几种制备方法以达到预期效果。比如,高压匀质法和沉淀法联合使用制备伊拉地平纳米混悬剂,先用沉淀法制备出伊拉地平粗混悬液,再用高压匀质机匀质,制备出粒径分布均匀,且溶出度和饱和溶解度都明显优于伊拉地平原料药的纳米混悬剂^[41]。除此之外,常用的还有研磨法-高压匀质法联用技术、喷雾干燥-均质法等,一般都是将高压匀质法与其他制备方法联用,先用其他方法对药物进行预处理,再通过高压匀质技术制备出纳米混悬剂,这样制备的纳米混悬剂一般粒径分布更均匀、稳定性和安全性更好、制备过程耗能更低。

综上,将难溶性药物制成纳米混悬剂可提高其溶解度和生物利用度,还有降低给药剂量和减少毒副作用等优点,有较大的开发前景。目前,纳米混悬剂已不仅仅用于解决难溶性药物的增溶问题,还可通过对纳米粒子进行表面修饰,以满足缓控释、靶向、长循环等给药需求。鉴于纳米混悬剂的诸多优点,已有人提出将某些水溶性药物转化成难溶性复合物,再制备成纳米混悬剂,是一个很有前景的给药系统。但是,纳米混悬剂是一种热力学不稳定系统,又由于缺乏纳米混悬剂中各成分相互作用的基础研究,纳米混悬剂的稳定性问题便成为制备纳米混悬剂过程中的重点和难点。所以,在现有方法基础上,增加对纳米混悬剂稳定性的研究,并开发新的纳米混悬剂的制备技术具有重要意义。

参考文献

- [1] Gao L, Liu GY, Ma JL, *et al.* Application of drug nanocrystal technologies on oral drug delivery of poorly soluble drugs[J]. *Pharm Res*, 2013, 30(2):307.
- [2] Pádua TA, de Abreu BS, Costa TE, *et al.* Anti-inflammatory effects of methyl ursolate obtained from a chemically derived crude extract of apple peels: potential use in rheumatoid arthritis[J]. *Arch Pharm Res*, 2014, 37(11):1 487.
- [3] Lee YJ, Lee YM, Lee CK, *et al.* Therapeutic applications of compounds in the Magnolia family[J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 130(2):157.
- [4] Song JS, Lim KM, Kang S, *et al.* Procoagulant and prothrombotic effects of the herbal medicine, *dipsacus asper* and its active ingredient, *dipsacus saponin C*, on human platelets[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(5):895.
- [5] 蒲晓辉, 张晓, 孙进, 等. 纳米混悬剂的应用及体内行为研究进展[J]. *东南大学学报: 医学版*, 2011, 30(4):630.
- [6] 冀艳艳, 韩国华, 朱澄云. 改善口服难溶性药物生物利用度的方法[J]. *中国药理学杂志*, 2012, 10(5):86.
- [7] 杨硕晔, 郭允, 陈西敬. 制剂新技术在水难溶性药物中的应用研究进展[J]. *中国药房*, 2011, 22(13):1 228.
- [8] Chavhan SS, Petkar KC, Sawant KK. Nanosuspensions in drug delivery: recent advances, patent scenarios, and commercialization aspects[J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2011, 28(5):447.
- [9] Danhier F, Ucakar B, Vanderhaegen ML, *et al.* Nanosuspension for the delivery of a poorly soluble anti-cancer kinase inhibitor[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 88(1):252.
- [10] Jethara SI, Patel AD, Patel MR, *et al.* Recent survey on

- nanosuspension: a patent overview[J]. *Recent Pat Drug Deliv Formul*, 2015, 9(1):65.
- [11] 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.
- [12] Zhang X, Li LC, Mao S. Nanosuspensions of poorly water soluble drugs prepared by top-down technologies[J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(3):388.
- [13] Merisko-Liversidge E, Liversidge GG. 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.
- [14] Chiang PC, Ran Y, Chou KJ, *et al.* Investigation of utilization of nanosuspension formulation to enhance exposure of 1, 3-dicyclohexylurea in rats: preparation for PK/PD study via subcutaneous route of nanosuspension drug delivery[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2011, 6(1):413.
- [15] 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.
- [16] Kim JH, Jang SW, Han SD, *et al.* Development of a novel ophthalmic ciclosporin A-loaded nanosuspension using top-down media milling methods[J]. *Pharmazie*, 2011, 66(7):491.
- [17] Singh SK, Srinivasan KK, Gowthamarajan K, *et al.* Investigation of preparation parameters of nanosuspension by top-down media milling to improve the dissolution of poorly water-soluble glyburide[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 78(3):441.
- [18] Knieke C, Steinborn C, Romeis S, *et al.* Nanoparticle production with stirred-media mills: opportunities and limits[J]. *Chem Eng Technol*, 2010, 33(9):1401.
- [19] 戎欣玉,陈涛,郝小妹,等.介质研磨法制备阿奇霉素纳米晶[J].河北师范大学学报:自然科学版,2012,36(5):502.
- [20] 曾泷彪,廉云飞,张军东,等.介质研磨法制备尼莫地平纳米混悬剂[J].中国医药工业杂志,2014,45(10):941.
- [21] 郑爱萍,石靖.纳米晶体药物研究进展[J].国际药学研究杂志,2012,39(3):177.
- [22] 陈充抒,梁艳,梁莉,等.纳米混悬剂的制备、表征及其应用研究进展[J].武警医学,2013,24(4):358.
- [23] Wang ZP, Wu JB, Zhou Q, *et al.* Berberine nanosuspension enhances hypoglycemic efficacy on streptozotocin induced diabetic C57BL/6 mice[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, doi: 10.1155/2015/239749.
- [24] 郭东杰,顾成波,祖元刚,等.牡荆苷纳米混悬剂冻干粉的制备及表征[J].植物研究,2014,34(4):567.
- [25] 张华,刘春霞,赵岩岩.药物结晶技术的研究进展[J].科技风,2014(7):49.
- [26] 付强,孙进,何仲贵.纳米结晶的研究进展[J].沈阳药科大学学报,2010,27(12):952.
- [27] Thakur R, Gupta RB. Formation of phenytoin nanoparticles using rapid expansion of supercritical solution with solid cosolvent (RESS-SC) process[J]. *Int J Pharm*, 2006, 308(1/2):190.
- [28] Yang X, Miao XQ, Cao FR, *et al.* Nanosuspension development of scutellarein as an active and rapid orally absorbed precursor of its BCS class IV glycoside scutellarin [J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(11):3576.
- [29] 夏怡然,王健,朱金屏,等.纳米药物晶体的制备技术研究进展[J].中国医药工业杂志,2010,41(2):134.
- [30] Das S, Suresh PK. Nanosuspension: a new vehicle for the improvement of the delivery of drugs to the ocular surface. Application to amphotericin B[J]. *Nanomedicine*, 2011, 7(2):242.
- [31] He SN, Yang H, Zhang RZ, *et al.* Preparation and in vitro-in vivo evaluation of teniposide nanosuspensions[J]. *Int J Pharm*, 2015, 478(1):131.
- [32] Hao JF, Gao Y, Zhao J, *et al.* Preparation and optimization of resveratrol nanosuspensions by antisolvent precipitation using box-behnken design[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2015, 16(1):118.
- [33] Xu Y, Liu XY, Lian RY, *et al.* Enhanced dissolution and oral bioavailability of aripiprazole nanosuspensions prepared by nanoprecipitation/homogenization based on acid-base neutralization[J]. *Int J Pharm*, 2012, 438(1):287.
- [34] Kumar S, Shen J, Zolnik B, *et al.* Optimization and dissolution performance of spray-dried naproxen nanocrystals[J]. *Int J Pharm*, 2015, 486(1):159.
- [35] 郭静,李浩莹.纳米喷雾干燥技术在药物研究中的应用进展[J].中国医药工业杂志,2013,44(4):399.
- [36] Trotta M, Gallarate M, Pattarino F, *et al.* Emulsions containing partially water-miscible solvents for the preparation of drug nanosuspensions [J]. *J Controlled Release*, 2001, 76(12):119.
- [37] Trotta M, Gallarate M, Carlotti ME, *et al.* Preparation of griseofulvin nanoparticles from water-dilutable microemulsions[J]. *Int J Pharm*, 2003, 254(2):235.
- [38] 毛利娟,徐元龙,李学明,等.非洛贝特纳米混悬剂的制备及其体外溶出性考察[J].中国药房,2010,21(45):4268.
- [39] 吴雪梅.姜黄素新剂型:自乳化和亚微乳给药系统的研究[D].福州:福建医科大学,2010:1.
- [40] 吴雪梅,张晶,许建华,等.姜黄素自微乳给药系统的体内外评价[J].福建医科大学学报,2010,44(3):172.
- [41] Shelar DB, Pawar SK, Vavia PR. Fabrication of isradipine nanosuspension by anti-solvent microprecipitation-high-pressure homogenization method for enhancing dissolution rate and oral bioavailability[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2013, 3(5):384.

(收稿日期:2015-07-14 修回日期:2015-10-12)

(编辑:余庆华)