

纳米混悬液的制备改良技术研究进展^Δ

刘涛^{1*}, 姚贵丽¹, 刘孝天¹, 尹海鹏² (1. 青岛科技大学化工学院制药工程系, 山东青岛 266042; 2. 青岛市市北区人民医院内二科, 山东青岛 266033)

中图分类号 R944.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)10-1412-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.10.31

摘要 目的:为纳米混悬液的进一步研发提供参考。方法:以“纳米混悬液”“改良技术”“Nanosuspensions”“Improved technology”等为关键词,组合查询2008年1月—2016年4月在PubMed、Elsevier、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对纳米混悬液的制备改良技术进行综述。结果与结论:共检索到相关文献112篇,其中有效文献27篇。纳米混悬液可增加难溶性药物的饱和溶解度和溶出速率,从而提高药物生物利用度。通过改良纳米混悬液的制备技术,如缩小极限粒径技术、含有纳米晶体的胶囊技术、聚合物包裹技术、提高药物稳定性及安全性等技术,可将其作用进一步提升拓展。进一步缩短制备时间、降低生产成本、提高稳定性、缓控释等将会是此技术的研究方向。

关键词 纳米混悬液;下游技术;生物利用度;改良技术

纳米混悬液技术作为一种新兴技术,为药品的开发提供了更为宽广的前景。此体系在工业上一般由湿法球磨、高压均质等制备,可使药物活性成分粒径减小到1~1 000 nm^[1]。由药物颗粒与表面活性剂或聚合物稳定剂组成的纳米混悬液可进一步加工成合适的剂型^[2-3]。为了扩展纳米混悬液应用范围、提升其应用能力,近年来国内外对其新型制备技术及加工改良技术加大了研究力度。随着人们对此技术关注度的提升,不断涌现了大量先进的技术及下游加工制备手段,我国在此领域近期同样也发展迅速,但目前并未见对此方向进行综述报道。笔者以“纳米混悬液”“改良技术”“Nanosuspensions”“Improved technology”等为关键词,组合查询2008年1月—2016年4月在PubMed、Elsevier、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献112篇,其中有效文献27篇。现对纳米混悬液的制备改良技术进行综述,以期为其进一步研发提供参考。

1 药物纳米混悬液常用制备方法

目前主要有2种方法用于制备纳米混悬液:“Top-down”(“自上向下”)和“Bottom-up”(“自下向上”)技术^[4-5]。“Top-down”方法主要依靠机械高压、研磨将微米级的晶体颗粒转化为纳米颗粒,主要包括湿法球磨和高压均质技术^[6-7]。“Bottom-up”方法依赖于控制沉淀和结晶过程,这个过程包括药物在溶剂中的溶解和通过添加反溶剂(通常为水),并以可控方式制备纳米颗粒。此外,上述多种技术可联合使用,通常以高压均质技术为主、其他技术为辅^[8-9]。以上的几种制备纳米混悬液的方法各有优缺点,要综合考虑粒径大小、稳定性、药物性质等各方面的因素,必要时联合使用以期获得预期目标的纳米混悬液。

^Δ 基金项目:山东省自然科学基金资助项目(No.ZR2014HP023)

* 讲师,博士。研究方向:纳米制药。E-mail:taoyanghe@aliyun.com

2 基于纳米混悬液技术的产品研发最新进展

2.1 基于纳米混悬液技术的已上市药物

截至2015年,基于纳米混悬液技术的已上市药物有西罗莫司、阿瑞匹坦、非诺贝特、醋酸甲地孕酮及棕榈酸帕利哌酮^[10-11],国内尚无自主研发的同类产品。上述药物制备采用的技术主要基于球磨技术和高压均质技术。

西罗莫司纳米口服固体剂型是美国FDA批准的第一个采用球磨纳米技术上市的产品^[11-12]。2000年辉瑞制药有限公司开发了西罗莫司纳米晶体片,通过球磨机研磨得到粒径在400 nm以下的纳米晶体。与西罗莫司口服溶液比较,西罗莫司纳米晶体片不仅减少了患者的服药次数,而且使生物利用度提高了21%。由于药物粒径较小,为防止其在压片时药物相互融合、增大,此剂型每片仅包含1 mg或2 mg西罗莫司,占其总片质量的比例很小。非诺贝特纳米混悬液由美国雅培制药有限公司、德国希尔制药有限公司生产,最大的优势为不受进食影响^[13]。目前有2个已上市的非诺贝特产品,一个利用球磨技术制备而得,需研磨90 min以上;另一个以磷脂为稳定剂,采用高压均质技术,先高温热均质(85~99℃),再低温冷均质(5~10℃)^[14-15]。在美国,采用纳米技术后,非诺贝特片剂的规格从普通片剂的54 mg和160 mg改变至48 mg和145 mg;在欧洲,有包衣片和胶囊的剂型上市。

2.2 最新制备、改良加工技术

制备的纳米混悬液虽然在溶解速率方面已具有相当的优势,但是其通常不能直接使用,需通过干燥、浓缩、压片等被进一步加工成产品。纳米混悬液不仅限于直接服用或者制作片剂等单一的形式,还可通过缩小极限粒径技术、含纳米晶体的胶囊技术、聚合物包裹技术等,将其用途和效果进一步提升。

2.2.1 缩小极限粒径技术 理论上粒径越小,溶解速率越快,因此某些技术集中于缩小最终的可制备的极限粒

径。当难溶性药物制备成纳米混悬液时溶出速率大大增加,加大了药物在胃肠道和血管之间的浓度梯度,有利于药物在胃肠道的被动转运,促进药物吸收,缩短药物到达有效治疗浓度所需时间^[16]。Sinha B等^[17]采用反溶剂-沉淀技术制备布洛芬纳米混悬液,10个循环即得到平均最小粒径304 nm,而普通的高压均质技术同样条件下只能达到1 217 nm。Salazar J等^[18]采用新型喷雾干燥技术与高压均质技术联合制备格列本脲纳米混悬液,其最佳平均粒径为236 nm,比普通高压均质技术得到的粒径大大减小;含有格列本脲纳米混悬液的片剂10 min内的溶出度为90%,而含微米级格列本脲的传统片剂10 min内的溶出度仅为26%。Luo C等^[19]采用沉淀-超声法制备粒径为140 nm的稳定的非洛地平纳米混悬液,将其冻干粉末筛选后与辅料混合并直接压片;对比自制的纳米级非洛地平片剂和市售的非洛地平片剂,并用犬来进行药动学研究,结果纳米混悬剂的最大血药峰浓度比市售片剂高1.2倍,而药-时曲线下面积二者相差1.6倍。以上研究表明,一些新型的技术使纳米混悬液极限粒径比普通的高压均质或研磨技术制备产品进一步减小,从而使其溶出速率比传统的制剂增加,生物利用度也随之大幅提高。

2.2.2 含有纳米晶体的胶囊技术 在空腹与饱腹2种状态下,难溶性药物的生物利用度一般相差较大。但是相对于纳米药物而言,无论是空腹还是饱腹状态下,某些药物加工后口服吸收可相近^[20]。德国默克集团应用纳米混悬液技术研发的止敏吐胶囊通过实验证明其生物利用度几乎不受食物影响,而由原料药制备的口服制剂在禁食与进食后的生物利用度相差32倍;另有应用此技术研发的口服纳米混悬液,进食后比禁食状态的单次给药后的最大血药浓度仅增加54%;而采用口服传统方法制剂时,进食后单次给药后的最大血药浓度比禁食状态下高6倍以上。张晓燕等^[21]运用介质研磨法制备了某种药物的纳米混悬液,进一步做丸包衣使其固化,最终填充胶囊;与市售制剂的体外溶出度进行对比研究,并比较二者在体内的生物利用度之间差异,检验得到 $P < 0.05$,这表示差异有统计学意义,因此证明此含纳米药物的胶囊剂可以有效改善难溶性药物的溶出度和生物利用度,并降低食物效应。罗宁^[22]采用水性溶剂扩散技术制备口服药物的纳米混悬液,对其混悬液粉末化后制备胶囊,分别在空腹和饱腹状态下对大鼠进行灌胃研究,并与市售的胶囊比较,结果含有纳米化药物的胶囊效果较好,受食物的影响更小。以上研究表明,含有纳米晶体的胶囊技术打破了进食条件对药物应用的限制,改善了空腹或饱腹状态下食物对药效和毒性方面的影响。

2.2.3 聚合物包裹技术 相比微米级药物,纳米药物因粒径小,对黏膜的吸附性大大增加,可使其在胃肠道内的滞留时间延长,并增加在胃肠道中的吸收,进一步提高生物利用度。Sosnik A等^[23]研究显示,在制备纳米混

悬液时使用一些聚合物如壳聚糖、明胶、交联羧甲基纤维素等可提高药物在胃肠道中的吸附,进而延长作用时间。Lai F等^[24]通过高压均质法制备得到稳定的吡罗昔康纳米混悬液,然后分别用明胶、交联羧甲基纤维素、黄原胶进行处理,制备了3种纳米晶体吡罗昔康口腔崩解片,与市售的普通口腔崩解片比较,其溶出度和生物利用度均得到明显的提高。以上研究表明,通过对纳米混悬液中纳米晶体的包裹,可将纳米混悬液的作用进一步延伸,与不同的聚合物联合使用,可以延长作用时间或进一步提高生物利用度。

2.2.4 提高药物稳定性、安全性技术 利用纳米混悬液技术制备的口服药物不使用任何载体,载药量接近100%^[25],提高了载药量,减小了给药体积,提高了机体耐受性,减少了给药剂量和给药次数,提高了用药顺应性。此外,纳米混悬液一般以水为分散介质,从而避免了非水溶剂的使用,降低了不良反应发生的概率。并且纳米药物减少了服用次数和剂量,这在一定程度上减小了药物的毒副作用。毕超等^[26]采用反溶剂沉淀法制备姜黄素纳米混悬液并进行了细胞毒性实验,结果24 h内姜黄素原料药和姜黄素纳米混悬液的半数抑制浓度(IC₅₀)分别为 $(44.09 \pm 0.93) \mu\text{mol/L}$ 和 $(36.23 \pm 0.58) \mu\text{mol/L}$,这表明姜黄素纳米混悬液可减少服用的剂量和次数,从而可以减小药物的毒副作用。与姜黄素原料药比较,姜黄素纳米混悬液在10 min~1 h内细胞的摄取量逐步增加,之后虽有下降,但仍高于同一时期细胞对姜黄素原料药的摄取量。

另外,有研究者使用喷雾干燥技术将肠溶包衣层包裹了制备的奥美拉唑纳米晶体,使其能够避免胃酸的破坏作用,提高了奥美拉唑的化学稳定性^[13]。这表明通过进一步加工技术,某些药物化学性在胃酸中得到保护,其稳定性提高的同时还被赋予了靶向性等特点。

3 结语

纳米混悬液是通过表面活性剂或高分子聚合物的稳定作用,将难溶性药物纳米粒分散于液体形成胶态分散体系,有效提高了难溶性药物的生物利用度。其虽在多方面优势明显,但仍存在不少问题。在工艺制备方面,相对于传统制剂,此技术工业上常采用氧化锆等材质的研磨球(常用直径0.5 mm),这对于生产设备提出了更高的要求,成本也因此增加^[27];在体内吸收方面,胃肠道中的电解质有时会明显降低纳米结晶的Zeta电位,使粒子之间发生聚集,从而使纳米结晶丧失其溶出速度快、溶出更完全的优点。因此,在处方筛选过程中,关于电解质对纳米结晶稳定性或纳米颗粒包埋等方面影响的研究必不可少。

进一步缩短制备时间、降低生产成本、提高稳定性、缓控释等将会是此技术的研究方向。另外,小型化、微型化的研究最近逐渐兴起,在制备初期的稳定剂筛选、昂贵药物的多批次同时研究等方面将有效节约成本,提

高生产效率^[4]。虽然纳米药物的研究还存在许多技术难题,但是随着此技术的成熟和普及,必将会有越来越多的此类产品被开发上市。

随着纳米技术的兴起,纳米混悬液技术制备将以提高药物生物利用度、降低食物对药效和毒性方面的影响等吸引更多的关注。新的下游加工技术的发展,必将大大推动纳米混悬液的应用进程。

参考文献

- [1] Wang Y, Zheng Y, Zhang L, *et al.* Stability of nanosuspensions in drug delivery[J]. *J Control Release*, 2013, 172(3):1126-1141.
- [2] Liu Y, Zhang D, Zou D, *et al.* Development and in vitro characterizations of bifendate nanosuspensions[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2011, 7(5):621-631.
- [3] Basavaraj S, Betageri GV. Can formulation and drug delivery reduce attrition during drug discovery and development: review of feasibility, benefits and challenges[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2014, 4(1):3-17.
- [4] 刘孝天, 刘涛. 药物纳米混悬液的制备: 微型化技术[J]. *现代化工*, 2016, 36(3):38-41.
- [5] Raval AJ, Patel MM. Preparation and characterization of nanoparticles for solubility and dissolution rate enhancement of meloxicam[J]. *Intl R J of Pharmaceuticals*, 2011, 1(2):42-49.
- [6] 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.
- [7] Liu T, Müller RH, Möschwitzer JP. Effect of drug physico-chemical properties on the efficiency of top-down process and characterization of nanosuspension[J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2015, 12(11):1741-1754.
- [8] 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):441-446.
- [9] Pawar VK, Singh Y, Meher JG, *et al.* Engineered nanocrystal technology: in vivo fate, targeting and applications in drug delivery[J]. *J Control Release*, 2014, 183(23):51-66.
- [10] Chen H, Khemtong C, Yang X, *et al.* Nanonization strategies for poorly water-soluble drugs[J]. *Drug Discovery Today*, 2011, 16(7/8):354-360.
- [11] Shegokar R, Müller RH. Nanocrystals: industrially feasible multifunctional formulation technology for poorly soluble actives[J]. *Int J Pharm*, 2010, 399(1/2):129-139.
- [12] 贺艳丽, 张迎庆. 难溶性药物纳米混悬剂的制备方法[J]. *中国药房*, 2016, 27(4):556-559.
- [13] Möschwitzer JP. Drug nanocrystals in the commercial pharmaceutical development process[J]. *Int J Pharm*, 2013, 453(1):142-156.
- [14] Ryde T, Gustow EE, Ruddy SB, *et al.* *Methods of treatment using nanoparticulate fenofibrate compositions*: US, 7320802B2[P]. 2008-01-22.
- [15] Dolenc A, Kristl J, Baumgartner S, *et al.* Advantages of celecoxib nanosuspension formulation and transformation into tablets[J]. *Int J Pharm*, 2009, 376(1/2):204-212.
- [16] 刘悦. 联苯双酯纳米混悬液的研究[D]. 济南: 山东大学, 2012:17-22.
- [17] Sinha B, Müller RH, Möschwitzer JP. Systematic investigation of the cavi-precipitation process for the production of ibuprofen nanocrystals[J]. *Int J Pharm*, 2013, 458(2):315-323.
- [18] Salazar J, Müller RH, Möschwitzer JP. Application of the combinative particle size reduction technology H 42 to produce fast dissolving glibenclamide tablets[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 49(4):565-577.
- [19] Luo C, Li Y, Sun J, *et al.* Felodipine nanosuspension: a faster in vitro dissolution rate and higher oral absorption efficiency[J]. *J Drug Del Sci Tech*, 2014, 24(2):173-177.
- [20] Augustijns P, Wuyts B, Hens B, *et al.* A review of drug solubility in human intestinal fluids: implications for the prediction of oral absorption[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 57(1):322-332.
- [21] 张晓燕, 李倩, 孙建绪, 等. 纳米效应对难溶性药物阿瑞匹坦体内性质影响[J]. *中国药学杂志*, 2014, 49(14):1226-1232.
- [22] 罗宁. 非诺贝特纳米混悬剂的制备及其生物利用度评价[D]. 杭州: 浙江大学, 2011.
- [23] Sosnik A, Neves JD, Sarmento B. Mucoadhesive polymers in the design of nano-drug delivery systems for administration by non-parenteral routes: a review[J]. *Progress in Polymer Science*, 2014, 39(12):2030-2075.
- [24] Lai F, Pini E, Corrias F, *et al.* Formulation strategy and evaluation of nanocrystal piroxicam orally disintegrating tablets manufacturing by freeze-drying[J]. *Int J Pharm*, 2014, 467(1/2):27-33.
- [25] Ranghar S, Sirohi P, Verma P, *et al.* Nanoparticle-based drug delivery systems: promising approaches against infections[J]. *Braz Arch Biol Technol*, 2014, 57(2):209-222.
- [26] 毕超, 王言才, 陈修平, 等. 姜黄素纳米混悬液的抗癌活性及细胞摄取研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2013, 24(4):416-420.
- [27] Bhowmik D, Harish G, Duraivel S, *et al.* Nanosuspension: a novel approaches in drug delivery system[J]. *The Pharma Innovation*, 2012, 1(12):50-63.

(收稿日期:2016-06-02 修回日期:2016-08-30)

(编辑:余庆华)