

药物纳米混悬液的制备——微型化技术

刘孝天, 刘涛*

(青岛科技大学制药工程系, 山东 青岛 266042)

摘要:在介绍纳米混悬液的常规制备方法基础上,着重总结归纳了国内外有关纳米混悬液微型化的制备研究及其理化表征。

关键词:纳米混悬液;微型化;球磨法;高压均质法;理化表征

中图分类号:R944.1+6

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2016)03-0038-04

DOI:10.16606/j.cnki.issn.0253-4320.2016.03.009

Miniaturization technology for preparation of drug nanosuspension

LIU Xiao-tian, LIU Tao*

(Department of Pharmaceutical Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042, China)

Abstract: The conventional methods for preparation of drug nanosuspension are introduced. The research progress of miniaturization technology for preparation of drug nanosuspension is summarized. The characterization of their physical and chemical properties is highlighted.

Key words: nanosuspensions; miniaturization; milling; high pressure homogenization; characterization

据估计,大约有40%的药物存在难溶性问题,水溶性差使潜在的药物化合物不能上市或者不能充分发挥疗效^[1]。难溶性药物在体内溶解度小,使得药物难以吸收,从而导致药物的生物利用度低。纳米混悬液技术是目前解决这一难题世界前沿技术,它通过改变药物饱和溶解度及溶出速度来提高药物的生物利用度。该技术不但可以用于水难溶性的药物,对于那些既难溶于水又难溶于油的药物来说也同样适用。

1 纳米混悬液

1.1 概念

纳米混悬液就是利用某些表面活性液、聚合物作为稳定剂,将分散在水中的微米级药物颗粒通过高压均质、球磨等方法制备成的亚微胶体分散体系,也被称为纳米结晶^[2-4]。

纳米混悬液可以被进一步加工成片剂、胶囊、注射液、喷雾剂等剂型。

1.2 常规制备方法

目前,制备纳米混悬液的常用方法有沉淀法、介质研磨法、高压均质法及联合方法等。

1.2.1 沉淀法

该技术是将难溶性的药物颗粒溶解于有机溶液

中作为有机相,含有表面活性剂的去离子水作为水相,在磁力搅拌或者高速剪切等外力作用下将有机相快速注入到水相中,通过控制相应的工艺参数来制备纳米混悬液^[5-6]。该方法操作简单,成本较低,但是也存在有机溶液残留的问题^[7]。

1.2.2 介质研磨法

介质研磨法就是将一定比例的药物颗粒、稳定剂、分散介质和研磨介质置于封闭的研磨室中,在搅拌桨或者转子的高速转动下,使药物颗粒与研磨介质、研磨器壁之间发生剧烈的碰撞,从而将药物颗粒粉碎至纳米级别^[8-9]。目前已有多种药品使用该技术生产并且上市,是一项非常成熟的技术。

1.2.3 高压均质法

高压均质法是将粗混悬液迅速通过均质阀之间的狭小缝隙,由于面积的突然减小,导致流入狭缝的混悬液的动态压升高,静态压降低,液体在狭缝内沸腾,形成大量气泡。这些气泡离开狭缝后受到环境大气压的作用剧烈向内破裂,产生的内爆力将药物颗粒碎至纳米级别^[10-11]。该技术工作效率高,生产周期短,易被放大,但是一般成本较高^[12]。

1.2.4 联合技术

单独采用某一种技术很难制备出粒径分布均匀且稳定性好的纳米混悬液,所以一般采用多种技术

收稿日期:2015-08-10;修回日期:2016-01-05

基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR2014HP023)

作者简介:刘孝天(1990-),男,硕士生;刘涛(1986-),男,博士,讲师,研究方向为纳米制药,通讯联系人,18300267312,taoyanghe@aliyun.com。

联合使用,在降低药物粒径的同时也增加了其物理稳定性。常用的联合技术有沉淀-均质法、冷冻干燥-均质法、研磨-均质法等^[13-14]。

1.3 含有纳米晶体的上市药物

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,而纳米混悬液在短短几年内就实现了产品上市。随着纳米晶体药物成为医药领域的研究热点,目前已有不同类型的产品利用这种纳米结晶技术生产并上市。

已上市的药物有惠氏公司的西罗莫司片剂,默克公司的阿瑞吡坦胶囊剂,雅培公司的非诺贝特,PAR公司的甲地孕酮以及杨森公司的善思达注射液^[15-16]。此外,多种含有纳米晶体的药物也已经开始临床研究。

2 纳米混悬液的微型化研究进展

2.1 普通小规模(小于10 mL)的制备探讨

难溶性药物不断出现,并且不乏价格昂贵者,所以在没有确定其最终制备工艺之前不便于进行大批量的制液研究,通过使用少量的活性药物化合物来对其进行纳米晶体化研究能够更有效地节约成本。另一方面,大量的有潜在药物活性的化合物难溶于水或不溶于水,并且在早期的实验中可用量往往较少^[17]。因此,对于这一类试验客观上只能采用较小量的化合物进行纳米制液研究。已发布的报告中显示,在过去的几年里,缩小制备规模的不同构想已越来越受关注,有些公司和实验室也开始对此进行了相关的研究。一般情况下,多数方法使用小型高压均质机或者小玻璃瓶配合磁力搅拌器来研磨生产小体积的纳米混悬液。

2.1.1 小型高压均质法

使用小型高压均质的方法来制备纳米混悬液时可采用例如 Avestin 高压均质机 Emulsi Flex-B3,其容量为 3.5 mL^[18]。2012 年山东大学药学院的刘悦

等采用沉淀-高压均质法制备联苯双酯纳米混悬液,他们将 200 mg 的联苯双酯溶于 5 mL 的二甲基亚砜中,结果平均粒径为 200 nm 左右,分布均匀^[19]。2011 年 Amit 等^[20]也是使用高压均质的方法制备美洛昔康纳米混悬液,将准确称取的美洛昔康溶于 10 mL 的 DMF 中,注射入含有 HPMC 和 SDS 的水中,在 300 W 下超声,所得的纳米混悬液的平均粒径在所要求的粒径范围。2014 年有学者通过沉淀-高压均质联合法制备新型抗肿瘤药 3-(4-溴苯基)-2(乙砒基)-6-甲基喹啉-1,4-二氧化物(Q39)纳米混悬液,取 40 mg 的 Q39 溶于 10 mL 丙酮中,取 5 mL 的 Q39 有机溶液逐滴加入到含有泊洛沙姆 188 的水溶液中,以 800 r/min 的转速搅拌,在 100 MPa 下均质 15 个循环,测得 Q39 纳米混悬液的粒径为(304±3) nm,且分布均匀^[21]。

但是需要注意的是,当化合物供给不足时,这些容量会使筛选研究更加困难,用这些装置来生产大量不同配方的产品是不可能的^[18]。同时,高压均质法依赖于悬浮液通过小间隙时产生的强压,从而使得这项技术的小型化主要依赖于加工设备的优化设计,缺乏直接性。以上所述实验研究为利用小型高压均质机生产纳米混悬液的实例,在此基础上可以继续缩减容量进行实验,有望实现高压均质法的极微型化制备。

2.1.2 微型湿球磨法

本文中所述的小型球磨指研磨混悬液的体积小于 10 mL 的情况。介质研磨制备纳米混悬液的方法易于小规模化,使得它在缩减规模研究中极具价值。例如,使用介质研磨法制备纳米混悬剂时可采用 Nanomill System(纳米铣削系统),其容量为 10 mL^[18]。2009 年 Bernard 等^[22]使用球磨法制备伊曲康唑纳米混悬液,实验中 1 g 的伊曲康唑加入到仅 5 mL 的水中,置于 10 mL 的小玻璃瓶中,以琥珀酸酯作为稳定剂,15 g 直径 0.5 mm 的氧化锆珠

ardous Materials,2011,185(1):140-147.

[26] Yuan J H, Xu R K, Zhang H. The forms of alkalis in the biochar produced from crop residues at different temperatures [J]. Biore-source Technology,2011,102(3):3488-3497.

[27] Wang W, Wang X J, Wang X, et al. Cr(VI) removal from aqueous solution with bamboo charcoal chemically modified by iron and cobalt with the assistance of microwave [J]. Journal of Environmental Sciences,2013,25(9):1726-1735.

[28] 程启明,黄青,刘英杰,等.花生壳与花生壳生物炭对镉离子吸附性能研究[J].农业环境科学学报,2014,33(10):2022-2029. ■

(上接第 37 页)

[23] Vimala R, Dilanjana D, Karthika P. Biosorption of heavy metals An overview [J]. Indian Journal of Biotechnology,2008,7(3):159-169.

[24] Pyrzynska K, Bystrzejewski M. Comparative study of heavy metal ions sorption onto activated carbon, carbon nanotubes, and carbon encapsulated magnetic nanoparticles [J]. Colloids and Surfaces A: Phycochemical and Engineering Aspects,2010,362(1):102-109.

[25] Tofighty M A, Mohammadi T. Adsorption of divalent heavy metal ions from water using carbon nanotube sheets [J]. Journal of Haz-

作为研磨介质,在 250 r/min 转速下用行星式珠磨机研磨 24 h,通过对得到的伊曲康唑纳米混悬液进行粒径分析,其平均粒径小于 1 000 nm。Lestari 等^[23]利用磁力搅拌(900 r/min)和小玻璃瓶研磨 10 g 混悬液,通过对稳定剂等过程参数的控制,两性霉素 B、姜黄素、布洛芬等 5 种药物最终均可得到其稳定的纳米混悬液。此实验虽然研磨时间较长,但是其药物用量较少,可以用于多种稳定剂的筛选、药物本身研磨性的比较等研究,微型化球磨在此类实验中发挥了重要作用。Liu 等^[24]在考察表面活性剂对纳米混悬液影响的实验中,使用湿球磨法制备吡啶美辛纳米混悬液,将 2 g 的吡啶美辛加入到 5 mL 含有表面活性剂的水中,直径 1 mm 的氧化锆珠为研磨介质,在 1 100 r/min 转速下用微型行星式高能球磨机 Pulverisette 7 Premium Line 研磨,不同类型的表面活性剂制备的纳米混悬液的粒径不同。研磨法的微型化实验研究表明,可以通过微型研磨法成功制备纳米混悬液,但具体微型化实验与放大后的实验过程参数控制区别还需要进一步的实验研究。

2.1.3 小型化沉淀法

除了高压均质法和湿球研磨法,有学者对小型化的沉淀法也进行了研究。专利 CN101874775A 中公布了盐酸瑞伐拉赞纳米混悬液的制备方法,将 1 g 的盐酸瑞伐拉赞溶于 5 mL 无水乙醇中,搅拌下倒入含有表面活性剂的水溶液中,置于超声波细胞粉碎机中超声 30 次(每次超声 10 s,停 8 s),制得的盐酸瑞伐拉赞纳米混悬液平均粒径为 625.4 nm,将其在室温下存放 45 d,颗粒未发生显著聚集,粒径未见明显增大^[25]。2011 年 Zhang 等^[26]用超声-沉淀法制备喜树碱纳米混悬液,实验中将 1 mg/mL 的喜树碱(CPT)完全溶解于 1 mL 的 DMSO,然后在快速搅拌和强频率超声下注入 5 mL 的水中,在 500 r/min 下搅拌超声 10 min。对制备的喜树碱纳米混悬液进行粒径检测分析,其粒径分布范围为 20~700 nm。此实验用药量少,并且没有使用表面活性剂,这对微型化纳米混悬液的制备有着重要意义。上述的实验研究表明,可用小型化沉淀法制备纳米混悬液。

2.2 极微型(小于 2 mL)的制备研究进展

由于难溶性候选药物化合物的数量呈增长趋势,且一些药物原料药的价格昂贵,所以在研究阶段,上述提到的微型化实验仍不能满足一些研究需要。在实践中寻求并确立一种极微型化的制备研究方法(体积小于 2 mL)已成为解决这一难题的有效

途径^[18]。Romero 等^[27]在容量仅为 2 mL 的小玻璃瓶内用研磨法制备环孢菌素 A 纳米混悬液,混悬液中药物的质量分数为 5% (25 mg 的环孢菌素 A),0.05 mm 的氧化锆珠作为研磨介质,转速保持 1 200 r/min,制备的环孢菌素 A 纳米混悬液的粒径小于 100 nm。Bernard 等^[22]用球磨机制备伊曲康唑纳米混悬液时,药物化合物与水的比例是 10 mg/50 μ L,琥珀酸酯为稳定剂,分别研究了 30、20、10 mg 伊曲康唑制备的纳米混悬液的颗粒粒径,结果表明,伊曲康唑纳米混悬液的平均粒径始终在 1 000 nm 内,并且随着研磨时间的增加,其粒径逐渐减小。Michael 等^[28]在考察研磨介质对纳米混悬液影响的实验中,采用 0.2 mL 的容量来制备萘普生纳米混悬液,不同尺寸的研磨介质制备的混悬液的粒径不同。以上所述的这些实验研究都说明了用极小型制备纳米混悬液具有可行性,为那些价格昂贵的难溶性药物纳米混悬液的制剂研究提供了途径。

3 微型化纳米混悬液的理化表征

小规模实验虽然是一个按比例缩减的制备过程,但是最终得到的纳米混悬液量较少,在对其进行理化表征时需特殊考虑。一般性的纳米混悬液重要理化性质评价的指标包括粒径、结晶度、药含量及 zeta 电势等^[29-30]。普通小规模(10 mL 左右)纳米混悬液的表征并不困难,但极微型纳米混悬液(小于 2 mL)的表征存在一定的技术难题。测量纳米混悬液的颗粒粒径时,可选择静态光散射和动态光散射 2 种方法,静态光散射的最大测量范围可达 100 μ m 以上的分布,但测量需要样品较多,而动态光散射的最大测量范围虽仅有约 6 μ m 的分布但所需样品极少,所以,在测量极微型纳米混悬液时,一般只能选择动态光散射的方法,这就意味着对于某些样品无法精确测量其粒径分布^[18]。此外,可用扫描电子显微镜(SEM)观察微型化纳米混悬液的微观形貌,但是无法定量测量纳米混悬液的颗粒粒径。纳米混悬液的结晶度、药物的结晶度与药物饱和溶解度有直接关系,也需要进行表征。测量纳米混悬液的结晶度可选择差示扫描量热仪(DSC)和 X 射线衍射 2 种方法,一般测量如冷冻干燥、喷雾干燥等后的纳米混悬液,因此对于极小型纳米混悬液存在操作困难,实际操作中可不干燥而直接利用毛细管进行 X 射线衍射等克服这一局限性,但测量准确度比一般测量方法要低^[18]。由上可见,在极小型纳

米混悬液表征等方向需进一步深化研究,以期更准确高效的测量方法的出现。

4 结语

对于难溶性药物而言,药物纳米混悬液可以进一步增加药物的溶解度,改善药物的吸收,被认为是一个比较成熟的药物制备策略。然而对于一些价格昂贵的药物,普通的纳米混悬液制备方法不能满足需求,微型化在一定程度上解决了这一难题,但是此方向没有得到足够的关注,还有许多技术难题没有解决,这也在一定程度上限制了该技术的应用,因此,需要在新技术、新工艺和新设备开发应用的基础上,继续完善和发掘。目前已有的关于微型化制备的研究大多是围绕高压均质和球磨法,其他制备方法的微型化研究相对较少,所以,未来仍需要不断进行尝试创新。

参考文献

- [1] 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):952-959.
- [2] Rabinow B E. Nanosuspensions in drug delivery[J]. Nature Reviews Drug Discovery,2004,3(9):785-796.
- [3] 汤丽华,易涛. 纳米混悬剂研究概况及在药物中的应用[J]. 药学与临床研究,2011,19(5):439-442.
- [4] Ghosh I,Bose S,Vippagunta R, et al. Nanosuspension for improving the bioavailability of a poorly soluble drug and screening of stabilizing agents to inhibit crystal growth[J]. Int J Pharm,2011,409:260-268.
- [5] Ahuja M,Verma P,Bhatia M. Preparation and evaluation of chitosan-itraconazole co-precipitated nanosuspension for ocular delivery[J]. Journal of Experimental Nanoscience,2015,10(3):209-221.
- [6] Xia D,Quan P,Piao H, 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.
- [7] Verma S,Gokhale, Burgess D J. A comparative study of top-down and bottom-up approaches for the preparation of micro/nanosuspensions[J]. Int J Pharm,2009,380(1/2):216-222.
- [8] Knikek C,Azad M A,Dave R N, et al. A study of the physical stability of wet media-milled fenofibrate suspensions using dynamic equilibrium curves[J]. Chem Engineer Res Design,2013,91(7):1245-1258.
- [9] 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):502-508.
- [10] 郑璐璐,宋洪涛. 纳米药物制备技术的研究进展[J]. 解放军药学学报,2012,28(6):537-540.
- [11] Zhao Y X,Hua H Y,Chang M, et al. Preparation and cytotoxic activity of hydroxycamptothecin nanosuspensions[J]. Int J Pharm,2010,392(1/2):64-71.
- [12] 袁慧玲,易加明,张彩云,等. 纳米混悬剂的制备方法及其给药途径研究进展[J]. 中国新药杂志,2014,23(3):297-301.
- [13] Keck C,Kobierski S,Mauludin R, et al. Second generation of drug nanocrystals for delivery of poorly soluble drugs: Smart crystal technology[J]. Dosis,2008,24(2):124-128.
- [14] 范彦令. CA口服纳米制剂的研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2011.
- [15] 孙晓革. 纳米混悬剂及其制剂研究进展[J]. 中国药业,2010,19(13):84-86.
- [16] Junghanns J U A H,Müller R H. Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications[J]. International Journal of Nanomedicine,2008,3(3):295-309.
- [17] 连建豪,陈建明. 纳米给药系统在难溶性药物制剂研究中的应用[J]. 中国新药与临床杂志,2012,31(8):441-446.
- [18] Bernard Van Eerdenbrugh,Guy Van den Mooter,Patrick Augustijns. Top-down production of drug nanocrystals: Nanosuspension stabilization, miniaturization and transformation into solid products[J]. International Journal of Pharmaceutics,2008,364:64-75.
- [19] 刘悦. 联苯双酯纳米混悬液的研究[D]. 济南:山东大学药学院,2012.
- [20] Amit J Raval,Madhabahi M Patel. Preparation and characterization of nanoparticles for solubility and dissolution rate enhancement of meloxicam[J]. International Research Journal of Pharmaceutics,2011,1(2):42-49.
- [21] 唐鑫江. 难溶性抗肿瘤药物纳米混悬剂的制备及其体内评价[D]. 杭州:浙江大学药学院,2014.
- [22] Bernard Van Eerdenbrugh,Bernard Stuyven,Ludo Froyen, et al. Downscaling drug nanosuspension production: Processing aspects and physicochemical characterization[J]. AAPS Pharm Sci Tech,2009,10(1):44-53.
- [23] Lestari M L,Müller R H,Möschwitzer J P. Systematic screening of different surface modifiers for the production of physically stable nanosuspensions[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences,2015,104(3):1128-1140.
- [24] Liu Peng,Rong Xinyu,Johanna Laru, et al. Nanosuspensions of poorly soluble drugs: Preparation and development by wet milling[J]. International Journal of Pharmaceutics,2011,411:215-222.
- [25] 方亮,李炜. 盐酸瑞伐拉赞纳米混悬剂及其制备方法:CN,101874775. A[P]. 2010-11-03.
- [26] Zhang Hua,Christin P Hollis,Zhang Qiang, et al. Preparation and antitumor study of camptothecin nanocrystals[J]. International Journal of Pharmaceutics,2011,415:293-300.
- [27] Romero G B,Keck C M,Muller R H, et al. Simple downscaling approach for nanocrystal production[C]. AAPS Annual Meeting, San Diego, R6262,2014.
- [28] Michael Juhnke,Jörg Berghausen,Carsten Timpe. Accelerated formulation development for nanomilled active pharmaceutical ingredients using a screening approach[J]. Chemical Engineering Technology,2010,33(9):1412-1418.
- [29] 李林穗,王东凯. 静脉注射多烯紫杉醇纳米混悬剂的制备及性质考察[J]. 中国新药杂志,2010,19(17):1613-1615.
- [30] 鲍玉,林青梅,栾玉霞,等. 纳米混悬液的制备方法及其在药物输送中应用的研究进展[J]. 药物生物技术,2011,18(4):364-368. ■