

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.30.052

纳米混悬药物传递系统研究进展

和素娜 杨 晖 杜景霞 李 艳 王建刚

(河南科技大学医学院 河南 洛阳 471003)

摘要: 在新药研发过程中,约有40%的药物存在溶解性差的问题,限制了药物的开发与应用。纳米混悬剂是20世纪末发展起来的一种纳米药物传递系统,可增加难溶性药物的溶解度和溶出速率、改变药物的体内药物动力学特征、提高口服生物利用度、安全性和有效性。纳米混悬剂不但适用于水溶性差的药物,而且适用于水溶性、脂溶性均较差的药物,其制备方法主要包括"bottom up"和"top down"两种。本文从纳米混悬剂的特点、理论基础、专利技术及应用等方面对纳米混悬剂的研究进展进行了综述。纳米混悬剂对改善难溶性药物的溶出、吸收,提高难溶性药物的有效性、安全性等方面具有显著优势,且适合工业化生产,已有越来越多的产品问世。纳米混悬技术是未来药物传递系统的发展方向之一,将具有良好的应用前景。

关键词: 药剂学;纳米混悬剂;理论基础;商业化纳米技术

中图分类号: R944 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)30-5991-04

Recent Progress in Nanosuspension Drug Delivery System

HE Su-na, YANG Hui, DU Jing-xia, LI Yan, WANG Jian-gang

(Medical college, Henan University of Science & Technology, Luoyang, Henan, 471003, China)

ABSTRACT: In the development pipelines, about 40% of the drugs are poorly soluble. Therefore, the application of the drugs were limited in clinic. As a new nanoparticle drug delivery system, nanosuspension has been developed since the end of 20th century. It could increase drug solubility, dissolution rate, oral bioavailability, the safety and efficacy of drugs. Nanosuspension not only can be used for water insoluble drugs, also for the drugs with poor solubility both in waters and organic solvents. Its preparation methods mainly include "bottom up" and "top down". The recent progress of nanosuspension drug delivery system was reviewed, in terms of the characteristics, basic theory, nanotechnology and applications in pharmaceutics. Nanosuspension has significant advantages, including increasing the dissolution and absorption, as well as improving the safety and the effectiveness of the poorly soluble drugs. More and more products come out. Nanosuspension drug delivery systems is one of the development directions in the future, and will have a promising application in clinic.

Key words: Pharmaceutics; Nanosuspension; Basic theory; Nanotechnology

Chinese Library Classification (CLC): R944 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)30-5991-04

药物开发过程中发现,约有40%的药物存在溶解性差的问题,导致其生物利用度低,限制临床应用或不能产品化。难溶性药物在使用时,需增大药物剂量以满足临床要求,尤其是静脉给药时,需要添加一定量的表面活性剂或有机溶剂来增溶,副作用大,顺应性差^[1]。为了满足临床需要,可以采用一些新的制剂技术,制备新剂型来改善药物溶解性差的问题,常用的剂型有纳米结构脂质载体、固体脂质纳米粒、微乳、脂质体、胶束、包合物等,但仍有大量的药物由于生物利用度问题而被放弃使用。

1994年Müller等首次提出纳米混悬剂(nanosuspensions)的概念。纳米混悬剂是指以表面活性剂为稳定剂和/或助悬剂的纯药物颗粒的一种胶体分散系统,其中药物的平均粒径小于1 μm,一般在200~500 nm之间,纳米混悬剂在难溶性药物应用方面具有显著优势^[2]。近年来,纳米混悬给药系统吸引了越来越多的药学工作者致力于此研究。

1 纳米混悬剂的特点

作者简介:和素娜(1984-),女,博士,讲师,主要研究方向:药物新剂型与新技术,电话:15896615929, E-mail: hesuna-2008@163.com
(收稿日期:2013-12-02 接受日期:2013-12-25)

纳米混悬剂不但可以用于水溶性差的药物,还可以用于水中、有机溶剂中溶解性均较差的药物。对于难溶性药物,传统的方法是用共溶剂来溶解药物,具有较大的副作用。具有较高油水分配系数(log P)的药物,也可以利用制剂技术制备成脂质类给药系统,如脂质体、乳剂等,然而,对于在油中和水中溶解性都差的药物,脂质类给药系统仍不能满足要求,尤其是当药物结晶能较高,药物结晶溶解的趋势减弱时,此时,纳米混悬剂是最好的选择(Fig.1)^[3]。

纳米混悬剂中,药物以微粒状态存在,同时还可以保持药物以适当粒径、最有效的结晶状态存在;药物以固体状态存在,具有较高的载药量,当药物剂量大时,尤其是对于肌肉注射和眼部用药,不能使用涉及分子络合的其它剂型(如环糊精包合物),因为其需要大量的辅料,显著增加制剂的体积或质量,上述问题促进了纳米混悬技术的发展,越来越显示出其潜在的优势:增加药物溶出度、提高生物利用度、增加载药量、增加稳定性、静脉注射时具有靶向性、减少毒性,增加有效性和安全性等^[4,5]。为了充分利用纳米混悬剂的优势,不但需要了解其制备方法及工艺也要理解其理论基础。

2 纳米混悬剂的理论基础

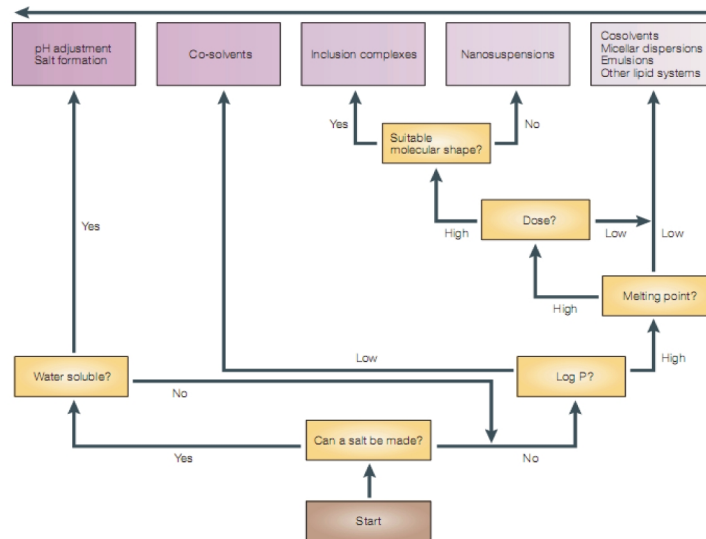


图 1 处方选择图

Fig.1 Decision tree for selection of formulation approach

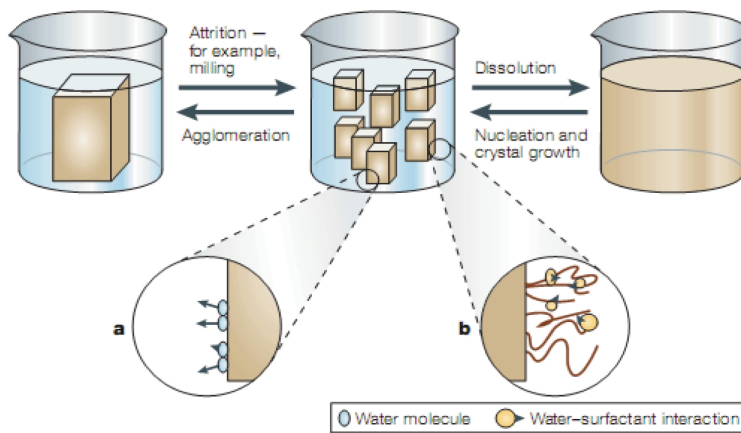


图 2 纳米粒子的生成与稳定

Fig.2 Creation and stabilization of nanoparticles, from the perspective of surface energetics

a: 由于存在不利于稳定的能量,水分子有自发离开粒子表面的趋势,疏水性晶体表面直接与水分子接触会导致聚集。b: 利用表面活性剂稳定的体系中,水分子与表面活性剂间的引力增大,晶体表面张力下降,聚集趋势降低,稳定性增加。

a: In the case of unfavorable energetics, hydrophobic crystal surface directly contacting water molecules leads to crystal agglomeration, because water molecules are energetically driven to leave the surface, as shown by the arrows. b: A surfactant-stabilized crystal surface reduces interfacial tension by allowing attractive water-surfactant interactions. The crystal surface is stabilized and shows reduced tendency to agglomerate .

纳米混悬剂的制备方法包括“bottom up”和“top down”两种。“bottom up”是指药物从分子状态聚集成适当大小的粒子,如沉淀法;“top down”则是指将大的颗粒通过适当的方法微粒化,如碾磨法。不管采用何种方法,制备过程中都会增加其表面积(ΔA),产生新的自由能(ΔG),理论公式为 $\Delta G = \gamma_s/l \Delta A$, γ_s/l 为表面张力,这是因为当一个新的自由面出现时,水分子与水分子之间的吸引力减弱,自由能具有自发减小的本能,可以导致初始形成的晶核溶解或小颗粒聚集,因此,该体系是不稳定的^[67]。形成新的表面时,加入适当的适量的表面活性剂可以降低 γ_s/l ,降低系统的表面自由能,阻止小粒子溶解或大粒子聚集趋势的发生(图 2),即增加体系的稳定性,因此,为了制备稳定性符合生产、临床要求的纳米混悬剂,需要加入一定的表面活性剂。其中最理想的表面活性剂应该具备毒性低、稳定性好、价廉易得等优点。常用的表面活性剂包括离子型、非离子型及

两性离子表面活性剂。加入的离子型表面活性剂可增加体系的 Zeta 电位,增大纳米粒子间的静电排斥;非离子表面活性剂稳定的纳米粒子具有一定的空间位阻,产生立体排斥作用;两性离子表面活性剂在不同的 pH 条件下可表现出不同的特点,常用的卵磷脂具有毒性低、可静脉注射给药等优点,合用不同类型的表面活性剂能够得到更好的稳定性效果^[8]。

表面活性剂稳定纳米混悬剂的机制可以从能量角度来考虑,即在适当位置设置能量障碍阻止离子相互靠近(Fig.3)^[9]。非离子表面活性剂的使用可以使其疏水链吸附在药物粒子表面,亲水端与水相接触,在邻近粒子之间提供必须的相斥的障碍;聚合物层具有双重作用:抑制结晶生长和减小粒径;联合应用聚合物和离子表面活性剂可以起到静电斥力和空间位阻双重作用。从本质上来讲,立体相互作用比静电斥力对温度更敏感,循环变温可能会破坏只含有非离子聚合物的混悬剂的稳定性,

而离子型表面活性剂分子的自我排斥非常弱,有可能产生聚集,因此,在以离子型表面活性剂来稳定的表面加入中性的聚合物可以增加离子表面活性剂的覆盖区域,二者具有协同作用。

3 商业化的纳米技术

纳米粒的制备过程,包括“top down”和“bottom up”两种方法^[10]。“top down”即将大的药物颗粒分散成小颗粒,并进行稳定的方法,包括湿磨法、高压匀质法等^[11]。“bottom up”是指采用一定的方法使药物从分子状态聚集成适当大小的粒子,如沉淀法、乳化法等。

结合工业化的设备,纳米混悬剂的制备方法被优化,许多纳米技术已申请专利,并有多个利用专利技术制备的产品面世^[12]。

3.1 Nanocrystal 技术

Elan 公司拥有纳米晶体技术的专利。该专利的原理是利用湿磨技术将药物分散成纳米晶体,同时加入稳定剂,使其均匀地分散在通过湿磨所形成的纳米晶体周围,阻止纳米粒子聚集。Triglide™ 是利用该技术开发的非诺贝特的一种新剂型,该剂型解决了非诺贝特溶解性差、口服生物利用度低的问题,而且其吸收不受食物的影响^[13]。利用该技术开发的产品还有口服制剂西罗莫司(Rapamune)、阿瑞吡坦(Emend)以及吸入给药的布地奈德(Budesonide)等。纳米晶体技术不适宜于注射剂的生产,这是由于其制备过程需要进行介质研磨,产生的介质磨损是该技术亟待解决的问题。

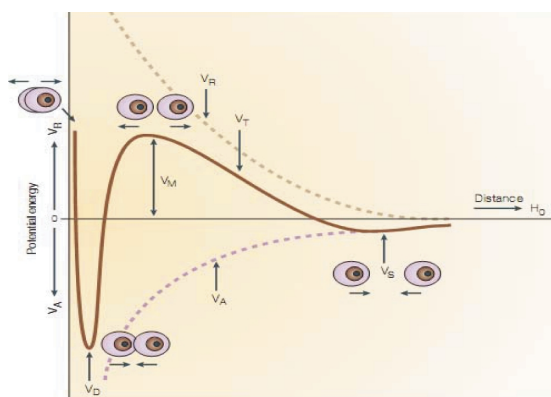


图3 纳米粒子间的势能曲线

Fig.3 Potential energy curve for approach of two nanoparticles

3.2 Dissocubes 技术

Skyepharma 公司拥该技术的专利。该技术主要是利用活塞-狭缝式高压均质法制备水溶液型纳米制剂。Busulfan 是 Skyepharma 与 Supergen 利用 Dissocubes 技术合作开发的一种鞘内给药的白消安产品。利用该技术制备的纳米混悬剂粒径均匀、稳定性好、批间差异小,适于工业化生产,其粒径不但与药物本身的硬度有关,而且与均质压力、均质时间及温度有关^[14]。另外,制备过程中产生的高压有一定的杀菌作用,适于制备非胃肠道给药制剂。

3.3 Nanoedge 技术

Baxter Healthcare 公司拥有该技术的专利。该技术采用高压均质法,结合了“top down”和“bottom up”两种方法。其主要制备方法如下:首先将药物溶解在适宜的溶剂中,然后加入到反溶剂中,药物析出沉淀形成混悬液,然后将此混悬液用高压

匀质机进一步制备成纳米混悬剂,粒径可控制在 100 nm 左右^[14]。该方法适于制备熔点高、脂溶性好的药物的纳米制剂。

其它纳米技术还有 Pharmasol GmbH 公司的 Nanopure、雅培公司的 Nanomorph 和 Controlled-flow cavitation(CFC)技术等。

4 应用

纳米混悬剂可制备多种剂型,应用于静脉注射、皮肤、口服、鼻粘膜、肺部等多种给药系统^[15-19]。由于其粒度小,表面积大,因而提高了溶出度和生物利用度;另一方面,静脉注射后可以以特殊的药物动力学数学模型对单核吞噬细胞系统靶位给药。Nanosystems 公司(现在为 Elan 公司)于 90 年代初申请了第一项纳米晶体技术的专利 Nanocrystal,第一个纳米混悬剂产品——西罗莫司(Rapamune)于 2000 年成功上市,相关报道显示,其口服生物利用度得到显著提高^[20];第一个静脉注射给药的纳米混悬剂——白蛋白结合紫杉醇纳米混悬液(Abraxane)于 2004 年成功上市,该制剂避免了表面活性剂 Cremophor-EL 的使用,降低了过敏性,提高了患者的顺应性^[21]。目前,已有多个已上市和在研的纳米混悬剂品种,已上市的有公司的非诺贝特(Tricor)、Par Pharmaceutical 公司的甲地孕酮(Megace)等,处于临床研究的有 Elan Nanosystems 公司的布地奈德(Budesonide)、BioSante 公司的胰岛素等^[22]。

5 结语

药物纳米混悬剂代表了一种可以克服药物溶解度问题和生物利用度问题的技术,不仅适用于水溶性差的药物,而且适用于水溶性及脂溶性均较差的药物,具有增加药物溶解度、溶出度、提高药物生物利用度、增加稳定性、提高药效及降低毒副作用等优点。对药物纳米晶体进行表面修饰可以制备缓控释制剂,如口服给药的生物粘附性纳米悬浮液、静脉注射给药的脑靶向制剂等。纳米混悬剂作为一种中间剂型,可以进一步制备为适合口服、吸入、鞘内及静脉注射等给药途径的药物剂型。基于上述优势,纳米混悬剂给药系统是未来药物传递系统的发展方向之一,将具有良好的应用前景。

参考文献(References)

- [1] Langguth P, Hanafy A, Frenzel D, et al. Nanosuspension formulations for low-soluble drugs: pharmacokinetic evaluation using spironolactone as model compound[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2005, 31(3): 319-329
- [2] Müller RH, Jacobs C, Kayser O. Nanosuspensions as particulate drug formulations in therapy: Rationale for development and what we can expect for the future [J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2001, 47(1): 3-19
- [3] Pardeike J, Muller RH. Nanosuspensions: a promising formulation for the new phospholipase A2 inhibitor PX-18 [J]. Int J Pharm, 2010, 391(1-2): 322-329
- [4] Chen Y, Liu J, Yang X, et al. Oleanolic acid nanosuspensions: preparation, in-vitro characterization and enhanced hepatoprotective effect[J]. J Pharm Pharmacol, 2005, 57(2): 259-264
- [5] Kraft WK, Steiger B, Beussink D, et al. The pharmacokinetics of nebulized nanocrystal budesonide suspension in healthy volunteers [J]. J Clin Pharmacol, 2004, 44(1): 67-72
- [6] 徐清, 黄琴琴, 王永禄, 等. 纳米混悬剂物理稳定性的研究进展[J].

- 中国医药工业杂志, 2012, 43(2): 148-152
- Xu Qing, Huang Qin-qin, Wang Yong-lu, et al. Progress in Physical Stability of Nanosuspensions [J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2012, 43(2): 148-152
- [7] Lai F, Sinico C, Ennas G. et al. Diclofenac nanosuspensions: influence of preparation procedure and crystal form on drug dissolution behaviour[J]. Int J Pharm, 2009, 373(1-2): 124-132
- [8] Lindfors L, Skantze P, Skantze U, et al. Amorphous drug nanosuspensions. 3. Particle dissolution and crystal growth[J]. Langmuir, 2007, 23(19): 9866-9874
- [9] Rabinow, B.E. Nanosuspensions in drug delivery [J]. Nat Rev Drug Discov, 2004, 3(9): 785-796
- [10] Verma S, Gokhale R, Burgess DJ. A comparative study of top-down and bottom-up approaches for the preparation of micro/nanosuspensions [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2009, 380(1-2): 216-222
- [11] Li X, Gu L, Xu Y, et al. Preparation of fenofibrate nanosuspension and study of its pharmacokinetic behavior in rats [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2009, 35(7): 827-833
- [12] 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): 447-458
- [13] 罗宁. 非诺贝特纳米混悬剂的制备及其生物利用度评价[D]. 浙江: 浙江大学药学院, 2011: 1-5
- Luo Ning. Preparation and Bioavailability Evaluation of Fenofibrate Nanosuspension[D]. Zhejiang: pharmaceutical college of zhejiang university, 2011: 1-5
- [14] Keck, CM, Muller RH. Drug nanocrystals of poorly soluble drugs produced by high pressure homogenisation [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2006, 62(1): 3-16
- [15] Mishra PR, Al Shaal L, Muller RH, et al. Production and characterization of Hesperetin nanosuspensions for dermal delivery [J]. Int J Pharm, 2009, 371(1-2): 182-189
- [16] Khan MS, Vishakante GD, Bathool A, et al. Development and characterization of pilocarpine loaded Eudragit nanosuspensions for ocular drug delivery[J]. J Biomed Nanotechnol, 2013, 9(1): 124-131
- [17] Muller RH, Jacobs C. Buparvaquone mucoadhesive nanosuspension: preparation, optimisation and long-term stability [J]. Int J Pharm, 2002, 237(1-2): 151-161
- [18] Engstrom JD, Tam J M, Miller MA et al. Templated open flocs of nanorods for enhanced pulmonary delivery with pressurized metered dose inhalers[J]. Pharm Res, 2009, 26(1): 101-117
- [19] 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
- Sun Xiao-ge. Progress of Nanosuspensions and preparations [J]. China Pharmaceuticals, 2010, 19(13): 84-86
- [20] Miele E., Spinelli GP, Tomao F, et al. Albumin-bound formulation of paclitaxel (Abraxane ABI-007) in the treatment of breast cancer[J]. Int J Nanomedicine, 2009, 4: 99-105
- [21] Constantinides PP, Chaulal MV, Shorr R. Advances in lipid nanodispersions for parenteral drug delivery and targeting [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60(6): 757-767
- [22] Lin LN, Liu Q, Song L, et al. Recent advances in nanotechnology based drug delivery to the brain [J]. Cytotechnology, 2010, 62(5): 377-380

(上接第 5975 页)

- [11] Daubney M. Anxiety and inhibitive factors in oral communication in the classroom[J]. Mathesis, 2002, 11(1): 287
- [12] 胡艳红, 牛艳艳. 在本科生《护理人际沟通与礼仪》课程开展双语教学的调查与分析[J]. 科技信息, 2011, 34(1): 477-478
- Hu Yan-hong, Niu Yan-yan. The investigates and analyses of Bilingual Curriculum on Communication Nursing and etiquette[J]. Science & Technology Information, 2011, 34(1): 477-478
- [13] 杜琳, 卢公标, 刘鹏飞, 等. 《护理学导论》双语教学的实践探讨[J]. 护理实践与研究, 2009, 6(9): 87-89
- Du Lin, Lu Gong-biao, Liu Peng-fei, et al. The discussion of Bilingual Curriculum on Introduction Nursing [J]. Nursing Practice and Research, 2009, 6(9): 87-89
- [14] 陈敏, 王翠清, 丁新军, 等. 情景模拟双语教学过程研究[J]. 唐山学院学报, 2012, 6(9): 87-89
- Chen Min, Wang Cui-qing, Ding Xin-jun, et al. A Study on the Process of Bilingual Teaching Based on Scene Simulation-Taking the Teaching Practice of Hebei Tourism as An Example [J]. Journal of Tangshan College, 2012, 25(1): 99-101
- [15] 王惠珍, 许晓萍. 情景模拟演练在急救技能教学中的应用[J]. 护理学杂志, 2014, 29(7): 67-69
- Wang Hui-zhen, Xu Xiao-ping. Application of scenario based simulation training in teaching of emergency nursing skills [J]. Journal of Nursing Science, 2014, 29(7): 67-69
- [16] 陈鸿雁, 喻志英, 罗天友. 医学双语教学发展瓶颈及其对策研究[J]. 医学教育探索, 2010, 9(4): 449-451
- Chen Hong-yan, Yu Zhi-ying, Luo Tian-you. Bottleneck problems in the development of higher medical bilingual teaching and countermeasures[J]. Researches in Medical Education, 2010, 9(4): 449-451
- [17] 张俊娥, 尤黎明, 高玲玲, 等.《护理伦理学》教学中护生学习兴趣的培养[J]. 中华护理教育, 2006, 3(1): 35-36
- Zhang Jun-e, You Li-ming, Gao Ling-ling, et al. Cultivation of learning interest of nursing students in teaching practice of nursing ethnics [J]. Chinese Journal of Nursing Education, 2006, 3(1): 35-36
- [18] 黄丽, 池建淮, 程婧, 等. 情景模拟在人际沟通教学中的应用[J]. 广西中医药大学学报, 2013, 16(2): 174-175
- Huang Li, Chi Jian-huai, Cheng Jing, et al. Application of scene simulation teaching in Communication Curriculum[J]. Journal of Guangxi University of Chinese Medicine, 2013, 16(2): 174-175
- [19] 于泽秋, 郝玉玲. 临床情景模拟教学在提高护生人际沟通能力中的应用[J]. 齐鲁护理杂志, 2013, 19(11): 7-10
- Yu Ze-qiu, Hao Yu-ling. Application of clinical scene simulation teaching in improving the interpersonal communication ability of nursing students[J]. Journal of Qi lu Nursing, 2013, 19(11): 7-10
- [20] 董国忠, 隋树杰, 杨立斌. 护理人际沟通双语教学中模糊性语言的应用与翻译策略[J]. 中华现代护理杂志, 2014, 20(2): 213-214
- Dong Guo-zhong, Sui Shu-jie, Yang Li-bin. The application and translation of ambiguity language on Bilingual Curriculum of Communication Nursing[J]. Chin J Mod Nurs, 2014, 20(2): 213-214
- [21] 潘晓燕, 徐广涛, 严蕊琳, 等. 病理学实验课双语教学实践的总结与思考[J]. 中国高等医学教育, 2010, 6(1): 91
- Pan Xiao-yan, Xu Guang-tao, Yan Rui-lin, et al. To analysis the Bilingual Curriculum of Pathobiology Practice course [J]. China Higher Medical Education, 2010, 6(1): 91