

文章编号 1672-6634(2024)06-0078-09

DOI 10.19728/j.issn1672-6634.2024030012

湿法研磨技术制备纳米制剂及质量评价研究进展

魏其鹏¹, 吴恒乾², 布汝朋¹, 王利利², 王正平^{1,2}, 韩 军^{1,2}

(1. 聊城大学 生物制药研究院, 山东 聊城 252059; 2. 聊城高新生物技术有限公司, 山东 聊城 252059)

摘 要 随着高通量筛选和组合化学的不断发展,越来越多的新化学实体得以被发现,但这些新化学实体的研发进程常因其较差的水溶性而受限,这直接影响了药物在体内的生物利用度。近年来,为了提高难溶性药物的生物利用度,采用湿法研磨技术制备出更小粒径的纳米颗粒,已经成为研究的热点。本文综述湿法研磨效率的主要因素,纳米悬浮液的固化处理以及湿法研磨纳米制剂的质量评价,旨在为湿法研磨技术在纳米制剂中的应用提供理论基础和参考。

关键词 湿法介质研磨; 难溶性药物; 纳米制剂; 生物利用度; 质量评价

中图分类号 R943

文献标志码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Progress in the Preparation and Quality Evaluation of Nanoformulations Using Wet Media Milling Technology

WEI Qipeng¹, WU Hengqian², BU Rupeng¹, WANG Lili²,
WANG Zhengping^{1,2}, HAN Jun^{1,2}

(1. Institute of Biopharmaceutical Research, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China;

2. Liaocheng High-tech Biotechnology Co., Ltd, Liaocheng 252059, China)

Abstract With the continuous development of high-throughput screening and combinatorial chemistry, more and more new chemical entities have been discovered, but the development process of these new chemical entities is often limited by their poor aqueous solubility, which directly affects the in vivo bioavailability of drugs. In order to improve the bioavailability of poorly soluble drugs, the preparation of nanoparticles with smaller particle size by wet milling has become a hot research topic in recent years. This paper reviews the efficiency of wet milling technology, solidification of nanoformulation and quality evaluation of nanoformulation, aiming to provide a theoretical basis and reference for the application of wet milling technology in nanoformulation.

Key words wet media milling; insoluble drugs; nanoformulation; bioavailability; quality evaluation

收稿日期: 2024-03-25

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项项目(2017ZX09201003-013); 山东省泰山学者研究基金资助项目(319190201); 山东省抗体药物协同创新中心开放项目(CIC-AD1828)资助

通信作者: 韩军, 男, 汉族, 教授, 博士, 研究方向: 药物新剂型研究, E-mail: junhanmail@163.com。

0 引言

药物的溶解度是药物在体内吸收、释放和分布以实现期望血浆药物浓度达到所需药理反应的重要参数^[1]。水溶性低是新化学实体和仿制药开发中遇到的主要问题,小分子原料药中 70%~80% 均存在着水溶性差的问题,进而阻碍了药物制剂的技术开发进程^[2]。随着药物制剂研究的不断深入,各种提高生物利用度的方法也在不断地被发现,尤其是利用多种载体将药物进行包裹,如采用脂质体^[3,4]、环糊精^[5]包合等方式均可以显著改善难溶性药物的溶解度。可是,这些方式也会导致产品的物理稳定性差、载药量低以及工业化生产困难,因此在实际生产中难以得到应用^[6]。

纳米制剂是一种将纳米载体通过静电吸附、共价或者非共价方式将药物包裹在载体内部或将药物结合在载体表面的药物制剂方式^[7]。纳米制剂通常是指粒径范围在亚微米级(0.1~1 μm)范围内的小颗粒,由药物与少量稳定剂形成的分散体系,理论载药量能够达到 100%。药物纳米制剂具有较大的表面积和传质系数,因此溶解速率较快^[8];此外,纳米药物制剂对细胞膜表面具有的粘附作用,可延长药物的作用时间,从而也能够显著提高药物的生物利用度^[9]。纳米制剂的制备方法主要有自下而上(Bottom-up)法和自上而下法(Top-down)法,前者是将药物首先制备为真溶液,然后通过乳化法、沉淀法等手段控制工艺条件制备纳米级别的纳米晶体;后者是将药物大颗粒破碎得到粒径较小的药物颗粒,主要有高压均质和介质研磨等方法。

研磨是指通过物理机械研磨的方法将药物大颗粒粉碎为纳米颗粒的技术,包括干法研磨和湿法研磨。干法研磨是指在不使用任何液体的情况下将固体研磨和粉碎成粉末状。干法研磨生产周期较短,后期处理简单,但是研磨过程中会引起温度升高,且难以获得较小尺寸的粉体,研磨过程中还可能会造成粉尘爆炸。上世纪 90 年代, Sterling 制药公司/伊士曼柯达公司的 Gary Liversidge 和其同事将湿法研磨技术应用于油漆和照相工业,目前湿法研磨技术已经广泛应用于各个领域^[10]。湿法研磨制备纳米制剂首先是将固体药物和稳定剂分散于分散溶剂中,通过机械作用力使研磨介质、药物和稳定剂与研磨室内壁之间发生碰撞,通过高能量和高剪切力使颗粒破碎为纳米级别(图 1)。湿法介质研磨相比干法研磨,可以获得更小的粒径,液体介质的存在减少了摩擦和热量的产生,从而实现更节能的研磨。

在药物颗粒尺寸粉碎为纳米级别的同时,显著增大了药物颗粒的表面积,从而会提高药物的溶解能力及溶出特性,进而提高药物的生物利用度^[11]。这个关系可以用 Noyes-Whitney 方程表示

$$\frac{dc}{dt} = KS(c_s - c_t), \quad (1)$$

式中 $\frac{dc}{dt}$ 为溶出速率; K 为溶出系数; S 为固体药物的表面积; c_s 为药物饱和溶解度; c_t 为药物浓度。由公式(1)可知药物的表面积越大,越有利于提高药物的溶出速度^[12,13]。湿法研磨作为一种减小药物粒径的研磨方法,研磨过程中能够显著增加药物颗粒的表面积,因此,湿法研磨是一种可行的提高难溶性药物生物利用度的有效方法。

目前通过湿法研磨制备的纳米制剂包括胶囊剂、片剂、注射剂及混悬剂等,见表 1。

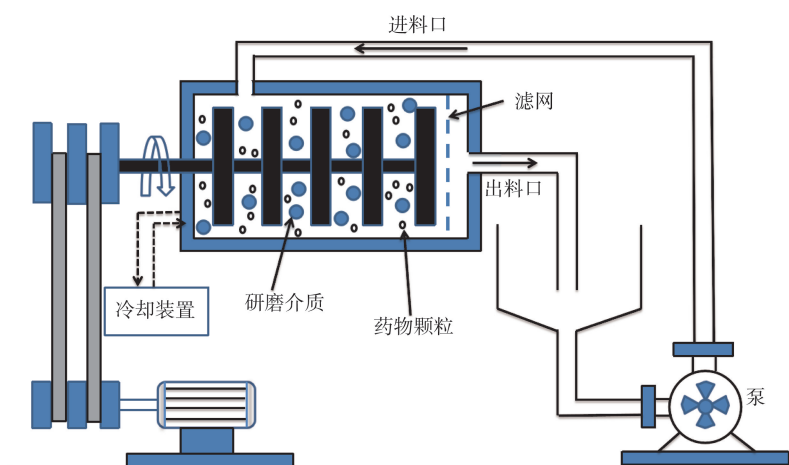


图 1 湿法介质研磨制备纳米制剂的原理示意图

Fig. 1 Schematic diagram of the principle of wet media milling for the preparation of nanoformulations

表 1 湿法研磨制备的上市纳米制剂

Table 1 Marketed nanoformulations prepared by wet media milling

商品名	制造商	活性药物成分	剂型	审批机构	上市时间
Rapamune ©®	Wyeth Pharma LLC	Sirolimus(西罗莫司)	片剂	FDA	2000
Emend ©®	Merck	Aprepitant(阿瑞匹坦)	胶囊剂	FDA	2003
Tricor ©®	Abbott	Fenofibrate(非诺贝特)	片剂	FDA	2004
Megace ES ©®	Par Pharmaceutical	Megestrol acetate(醋酸甲地孕酮)	口服混悬剂	FDA	2005
Naprelan ©®	Wyeth	Naproxen sodium(萘普生钠)	片剂	FDA	2006
Theodur ©®	Mitsubishi Tanabe Pharma	Theophylline(茶碱)	片剂、胶囊剂	FDA	2008
Invega Sustenna ©®	Johnson	Paliperidone palmitate(棕榈酸帕利哌酮)	注射混悬剂	FDA	2009
Aristada Initio™	Alkermes Inc	Aripiprazole lauroxil(月桂酰阿立哌唑)	注射混悬剂	FDA	2018
Anjeso ©®	Baudax Bio	Meloxicam(美洛昔康)	注射混悬剂	FDA	2020

1 湿法研磨效率的因素

湿法研磨过程中工艺参数的优化是制备高质量纳米制剂的一项重要环节。湿法介质研磨过程中需要调控的工艺参数包括主药浓度、稳定剂的种类及配比、研磨介质的尺寸及填充量等,这些参数均会影响研磨效率和产品的质量。

1.1 药物浓度

在湿法研磨中原料药的浓度对研磨过程中的粒径会产生影响。当药物的浓度较小时,研磨过程中粒子之间的碰撞几率较小,从而导致药物颗粒的粒径减小程度也相应较小,而较大的药物浓度又会导致悬浮液粘度升高,从而降低药物颗粒与研磨介质之间的撞击频率^[14]。Ghosh 等人^[15]考察了 NVS-102 浓度对湿法研磨效率的影响,他们分别将 NVS-102 药物浓度与稳定剂的比例设定为 1:1、2:1、4:1 进行实验,结果表明,在相同的工艺条件下,当药物:稳定剂比例为 2:1 时,得到的产物颗粒尺寸最小。戎欣玉等人^[16]通过湿法介质研磨手段考察了研磨过程中阿奇霉素的浓度及其他因素对粒径的影响,他们将药物的浓度设定在 150~400 g/L 范围内进行研磨,结果表明药物浓度在 300 g/L 下才能达到最小的粒径。

1.2 稳定剂

药物颗粒通过湿法研磨后粒径减小,小粒径粒子处于高能状态,表面自由能增大,为防止小颗粒再度聚集,在研磨过程中通常会加入稳定剂^[17]。稳定剂包括表面活性剂和高分子聚合物,常用的稳定剂如表 2 所示。稳定剂的作用机理(见图 2)主要是通过粒子之间的静电排斥和空间位阻来维持纳米体系稳定^[18]。离子型表面活性剂通过在药物纳米晶体之间引发静电排斥来稳定纳米悬浮液。当稳定剂吸附在药物表面上时,由稳定剂的亲水部分形成双电层,并且在药物周围形成电荷。当两个药物颗粒相互吸引时,它们会相互靠近,当距离减少到阈值以上时,带相同电荷的药物颗粒相互排斥,从而阻止粒子之间的聚集。聚合物和非离子表面活性剂通过空间位阻保持悬浮液的稳定性,并通过在药物纳米晶表面吸附疏水分子起到空间稳定剂的作用。吸附在纳米晶体表面上的聚合物的长亲水链进一步向外延伸,从而限制药物颗粒的运动以维持药物颗粒之间的距离^[14]。稳定剂要能够吸附于纳米晶体表面,并与药物之间有较强的分子间的作用力,尤其以疏水作用为主。当稳定剂中存在强的相互作用,如氢键时,稳定效果较好。同时稳定剂还要具有一定的亲水亲油平衡值,疏水性太强会导致稳定剂紧密吸附于纳米晶体表面,而较差的亲水性会导致较高的表面能,从而不利于纳米晶的稳定性^[19]。

最佳稳定剂浓度将使稳定剂对药物表面的吸附亲和力最大化。通过用稳定剂覆盖药物纳米晶体来防止奥斯特瓦尔德成熟,从而诱导空间排斥。在考虑稳定剂的浓度时要特别注意,稳定剂的浓度越高,稳定效果不一定越好。如果稳定剂浓度不足,则不能有效地包覆药物颗粒。如果药物颗粒附着在同一稳定剂分子上,

则可能发生颗粒聚集和桥接,从而导致稳定性降低。因此,在使用对主药有增溶作用的表面活性剂时,要控制其浓度在临界胶束浓度(CMC)之下,否则会加剧 Ostwald 熟化,导致药物纳米粒子重新聚合^[20,21]。Meng 等人^[22]研究了不同处方和工艺参数对 IRB 晶型 A 粒径的影响。在三组不同的稳定剂中,SDS/PVPVA64 作为稳定剂制备的纳米混悬液粒径最小。

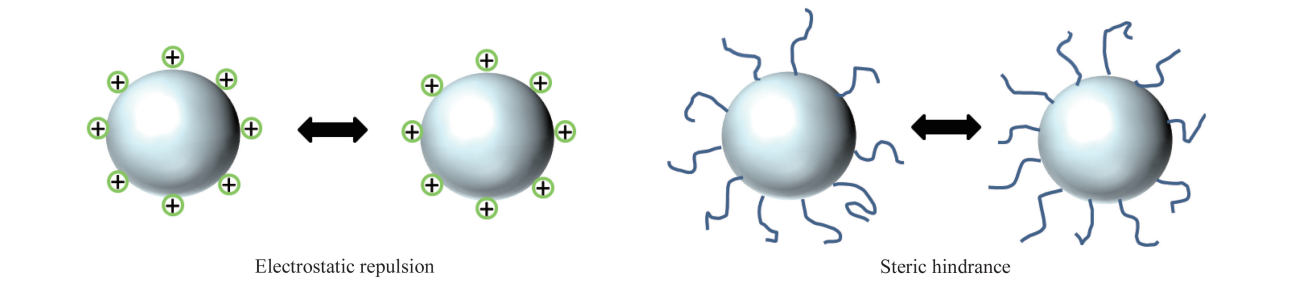


图 2 稳定剂与药物作用机理图

Fig. 2 Diagram of the action mechanism of stabilizers and drugs

表 2 稳定剂的类型

Table 2 Types of stabilizers

	类型	代表物
表面活性剂	阳离子表面活性剂	苯扎氯铵(洁尔灭)、苯扎溴铵(新洁尔灭)
	阴离子表面活性剂	十二烷基硫酸钠(SDS)、十二烷基苯磺酸钠(SDBS)、月桂醇硫酸钠(SLS)
	非离子表面活性剂	聚山梨酸酯(吐温)、山梨酸酯、泊洛沙姆
	两性离子表面活性剂	卵磷脂、氨基酸型和甜菜碱型
多聚物	合成	聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙二醇(PEG)
	半合成	羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)
	天然	海藻酸钠、壳聚糖

1.3 研磨介质

研磨介质是湿法研磨过程中不可或缺的组成部分,通过研磨机内部主轴的高速运动,带动研磨珠对药物颗粒进行碰撞、挤压和剪切,从而实现磨细或均匀分散物料的目的。研磨介质主要是由钇稳定氧化锆(Yttria-stabilized zirconia, YTZ)、不锈钢、玻璃氧化铝、钛或某些聚合物(如高度交联的聚苯乙烯和甲基丙烯酸酯)等材料制成的坚硬、致密的研磨珠^[13]。

研磨珠的粒径一般在 0.1~20 mm,通常来说,研磨珠的粒径越小,所得到的纳米颗粒的尺寸越小,这是由于粒径小的研磨珠增加了药物颗粒与研磨珠之间的碰撞频率,从而提高了研磨效率。但是粒径较小的研磨珠也不适用于研磨,因为粒径较小的研磨珠质量较轻,不足以产生足够的能量来达到药物颗粒的破碎。Medarević等人^[23]通过湿法研磨制备卡维地洛混悬液,分别用尺寸为 0.1、0.5 和 1 mm 的研磨珠进行研磨,结果表明采用 0.1 mm 研磨珠尺寸,在低转速及低稳定剂浓度的条件下,能够达到有效减小卡维地洛粒径的目的,当采用 0.5 和 1 mm 尺寸的研磨珠时,只有在增加研磨转速及稳定剂的浓度时才能达到在 0.1 mm 尺寸研磨珠的研磨效果。Funahashi 等人^[24]用冰珠替代传统的研磨介质,建立了一种无污染的研磨方法,解决了由于研磨珠研磨过程中磨损或破碎造成的污染,并且冰珠研磨得到的悬浮液通过喷雾干燥得到的干粉具有与氧化锆珠研磨后经喷雾干燥后相当的溶出速率。

研磨介质的填充量对研磨效果也有重要的影响,研磨介质的填充量一般为研磨室体积的 80%^[25],当研磨介质的填充量过大时,研磨室内研磨珠之间的空隙已经很小,继续添加研磨珠的量对研磨效果影响不大,并且填充率越高,能耗增大,容易造成研磨珠与研磨珠之间以及研磨珠与研磨室内壁之间的磨损。同时研磨室内部由于机械运动产生热量,使得浆料温度升高,黏度增大,从而降低研磨效率。

1.4 温度

温度也与研磨过程的其他参数相互关联。湿法研磨过程中研磨介质与药物颗粒以及研磨室内壁之间由于摩擦而产生热量,从而使得研磨系统温度升高。随着温度不断升高,流体的粘度也在升高,降低了研磨的效率。同时,温度的升高还会导致药物颗粒的表面自由能增大,使得小颗粒倾向于相互聚集^[26]。因此在研磨过程中要控制温度的升高,减少药物颗粒的聚集现象,从而保持研磨效果的稳定。

2 纳米悬浮液的固化方法

经湿法研磨制备的纳米混悬液在贮存过程中可能会出现稳定性不佳的情况,随着贮存时间的延长,药物分子可能会由于布朗运动以及其他相互作用力(如分子间作用力及范德华力等)析出并产生沉淀^[27]。为了防止纳米混悬液中药物颗粒的聚集,通常对悬浮液固化以制备较为稳定的纳米固体微粒,常用的方法有冷冻干燥和喷雾干燥,它们在干燥的过程中能保存热敏性物质的生物活性成分^[28]。这对于制备高质量的纳米药物制剂以及维持纳米颗粒的稳定性是至关重要的,常用再分散性指标(Redispersibility index, RDI)来评价纳米混悬剂冻干粉的稳定性,当重悬后药物粒径大小与冻干前粒径变化不大,稳定性达到制剂使用的要求。

2.1 冷冻干燥法

冷冻干燥是将物料中的水分冷冻至冰点之下,在较高的真空度下使物料中的水分直接升华为水蒸气,从而实现物料干燥的方法^[29]。经冷冻干燥的物料能够保持生物活性不变,还可以显著提高其储藏稳定性^[30]。药品冷冻干燥过程中通过低温将药品冻结,在真空环境下进行升华干燥,同时除去产生的冰晶,再通过解吸干燥除去药品中的结合水。经干燥技术得到的药物结构较为稳定,药物成分损失少,复水性好容易恢复活性,药效较为显著,因此广泛用于制备脂质体包埋药品,口服速溶药物及固体蛋白质类药物^[31]。冷冻干燥过程中一般要添加冷冻保护剂,由于冷冻是在低于冷冻保护剂的玻璃化转变温度(glass transition temperature, Tg)下进行的,因此颗粒固定在玻璃基质中提高了产品的稳定性。另外,添加冷冻保护剂可以增加溶液的粘度来抑制冰晶的形成,可以显著降低样品在降温过程中遭受冰晶损伤。常用的冷冻干燥剂为糖类,包括单糖(葡萄糖、果糖和半乳糖),双糖(蔗糖、乳糖、海藻糖和麦芽糖)以及三糖(棉子糖)等^[32,33]。Cheshmehnoor 等人^[34]在湿法研磨制备的槲皮素悬浮液中加入不同的冷冻保护剂(甘露醇、蔗糖、果糖、乳糖)对其冻干处理,冷冻保护剂的含量相较于

表 3 冷冻干燥和喷雾干燥的优缺点

Table 3 Advantages and disadvantages of freeze drying and spray drying

项目	冷冻干燥	喷雾干燥
适用性	适用于热敏性物质	适用于大多数物质
能耗	高	低
设备成本	昂贵	相对较低
生产效率	较低	较高
是否可连续生产	否	是
生产周期	长	短
适用规模	小批量生产	大批量生产

药物含量分别为 200%(W/W)和 400%(W/W),结果表明在冷冻干燥过程中加入果糖,能够比其他冷冻保护剂有更好的 RDI(纳米粉体冻干后再分散评价指标,RDI 越接近 1,表明冻干后“固化损伤”较小)。冷冻干燥能够最大程度的保留原料的理化性质,适合于热敏性的物质,在真空和低温的条件下,能够抑制微生物的生长和酶的作用;缺点是冷冻干燥的设备成本高,耗能大。

2.2 喷雾干燥法

喷雾干燥是一种将溶液、悬浮液或乳液转化为干燥粉末的技术,物料经过雾化器将料液雾化成雾滴后,在干燥塔中与热空气接触,料液中的水分迅速汽化,干燥后的粉状产品通过干燥塔排出至分离塔实现固体与气体分离,从而得到干燥的产品^[35]。Ouranidis 等人^[36]将湿法研磨制备的布洛芬纳米悬浮液分别在 85℃(布洛芬熔点的 112%)和 67℃(布洛芬熔点的 88%)温度下进行喷雾干燥,干燥后对其进行再分散测试,结果表明在布洛芬熔点以下进行干燥,纳米悬浮液经重新分散后能恢复到原来的粒径,再分散指数 RDI 在 80%~105.2%之间,当干燥温度在布洛芬熔点之上,再分散的纳米晶体尺寸增大,RDI%为 121.3%~1 088%。因此在低于布洛芬熔点的温度下干燥能够得到粒径较小的纳米颗粒。

喷雾干燥具有以下优势:整个干燥过程中能保持粉末质量一致;是一个可控的持续的过程;对于温敏性和耐热性的原料均适用;适用于各种类型的原料,包括浆料、乳液、糊剂或熔融体。喷雾干燥生产效率较高,速度快,产量与冷冻干燥相似,但回收率较低^[37]。

3 纳米制剂的质量评价

湿法研磨过程中对于原料药、辅料及制备的纳米粒都需要进行一系列表征,以确定在研磨过程中药物粒径变化、稳定性以及研磨过程中是否发生晶型转变,常用的方法主要有粒径及 ζ 电位分析、药物的溶出和释放进行考察,包括体外溶出和药代动力学以及稳定性考察等。

3.1 粒径及 ζ 电位

在湿法研磨过程中,粒度能直观反映出湿法研磨的研磨效果。粒度常通过激光衍射(Laser Diffraction, LD)和动态光散射(Dynamic Light Scattering, DLS)来测定,DLS是一种用于表征悬浮液和乳液中的颗粒尺寸的测量技术^[38]。悬浮在溶液中的颗粒通过布朗运动,造成散射光光强的波动,分析光强的波动得到颗粒的布朗运动速度,再通过斯托克斯-爱因斯坦方程得到颗粒的粒度。LD与DLS类似,是基于对散射光的分析,根据散射光的强度作为散射角的函数来确定颗粒的大小。DLS能够分析尺寸范围从1~1 000 nm的颗粒,LD适用于亚微米及毫米范围内的粒度测量,DLS在测量较小的微粒时比LD更有优势^[39]。

ζ 电位是胶体与分散介质之间的电位差,可以用来预测纳米粒子的稳定性和细胞膜之间的相互作用^[39]。一般来说, ζ 电位的绝对值在30 mV内,通常被认为是物理稳定性的指标。较高或较低的 ζ 电位不仅会影响纳米悬浮液的稳定性,而且还会引起肠胃的强烈刺激。此外应考虑稳定剂的选择、药物的浓度对 ζ 电位的影响,否则会导致药物在机体内吸收困难,甚至会产生副作用甚至毒性^[41]。

3.2 载药量

载药量是评价药物治疗效果的一项重要指标,药物含量的高低直接影响到药物的治疗效果和安全性^[42]。对于载体类纳米药物来说,有效的载药能力可以增加药物体内外的稳定性,控制药物的释放,调节药物在机体内的分布。Wang等人^[43]以水飞蓟宾为模型药物,采用湿法介质研磨制备成纳米晶,并将其加载入黏附微球中以增加胃肠道的保留,采用高效液相色谱对其表征,所制备的纳米递药系统载药量达 $35.41 \pm 0.31\%$,结果表明其所开发的递送载体可以通过增加水飞蓟宾的溶出率和延长其在胃肠道中的滞留时间来提高水飞蓟宾的生物利用度,并具有较高的载药量。

3.3 体外溶出

药物经口服后,需要先经过崩解、释放、溶解后,才能被上皮细胞吸收和利用,然而,一些药物由于较低的溶解度和溶解速率,限制了它们在机体的生物利用度,进而影响药物的药效。因此,药物的体外溶出测试对于药物的研发及处方设计有着重要的指导意义。常用的体外溶出方法有篮法、桨法以及基于流体流动特性的流通池法^[44]。药物的体外表征的目的是建立药物在体内体外的相关性,以预测药物在体内的释放。Liu等人^[45]采用湿法研磨技术制备了西尼地平纳米制剂,与原料药及物理混合物相比,湿法研磨制备的纳米制剂在pH 1.2盐酸介质、水和pH 6.8的磷酸缓冲液的溶出速率均明显高于原料药和物理混合物,其5 min内药物释放达70%,60 min内药物释放达90%。表明湿法研磨技术可以显著提高药物的溶出速率。

3.4 药代动力学

药物的吸收是一个复杂的过程,在此过程中药物的处方设计、剂型、食物效应、首过效应以及给药方式均会影响药物的吸收,因此在药物上市之前要对药物进行全面的分析,药物的药代动力学研究是其中重要的一项环节^[46]。药代动力学是研究药物在动物体内的含量随时间变化的科学,对于指导新药设计、优化给药方案以及评价药物的毒副作用提供科学依据。Pinar等人^[47]采用湿法研磨制备了环孢素A纳米混悬液,分别在大鼠禁食和喂食条件下进行药代动力学研究,研究表明环孢素A纳米混悬剂在禁食和喂食条件下(Area under the plasma concentration-time curve over the last 24 h dosing interval, AUC_{0-24})值比原料药分别高

达 2.09 倍和 5.51 倍,表明纳米混悬剂相比原料药有更好的生物利用度。

3.5 稳定性

纳米制剂的稳定性研究是评估纳米制剂质量和性能的重要指标,它关系到纳米制剂的保存期、药物释放的可控性和生物相容性等。除了开展常规的药物稳定性研究如影响因素实验、加速试验以及长期试验等,还需要考察影响纳米制剂稳定性的其他因素包括聚合物和纳米颗粒的降解、载体内药物的泄露、表面修饰材料或者包衣材料的降解等^[49]。除此之外,对于纳米混悬剂还需要考察储存过程中是否有沉降、聚集和絮状物出现。对于肺部给药系统来说,团聚可能会影响药效,对于静脉给药系统来说,药物在贮存期间出现聚集和絮状物可能在给药时发生堵塞血管的风险。

4 总结与展望

本文以湿法研磨制备纳米制剂以及质量评价为主题,对影响湿法研磨效率的因素、纳米悬浮液的固化方法以及纳米制剂的质量评价进行了阐述。药物浓度、稳定剂的种类和浓度、研磨介质的种类、尺寸和填充量以及温度都对湿法研磨的效率起着至关重要的作用,这些参数需要在实验过程中进行优化;纳米悬浮液的干燥方法因原料的特性而异,充分考虑原料的性质及生产条件以选择适合纳米制剂干燥的方法;对纳米制剂的质量评价包括粒径及电位、载药量以及体外溶出、药代动力学以及稳定性研究等进行了阐述。湿法研磨作为一种有效的提高难溶性药物的方法,能够显著提高难溶性药物的生物利用度。通过优化工艺条件及筛选水溶性的药用辅料与难溶性药物共研磨制备的纳米制剂,可以显著提高难溶性药物的生物利用度。目前对于研磨辅料的选择及其浓度配比依然凭借经验以及试错的方法,对于大多数难溶性药物依然缺乏理论指导,随着计算机模拟技术的不断成熟,分子对接有望对药用辅料进行针对性的筛选。随着研究的不断深入,新的药物辅料以及研磨工艺的不断成熟,有望解决难溶性药物难以成药的问题,为医药领域提供重要的理论参考。

参 考 文 献

- [1] KHATRI H, HUSSAIN M S, TYAGI S. Solubility enhancement techniques: an overview[J]. World Journal of Pharmaceutical Research, 2022, 11: 468-482.
- [2] 刘倩. 纳米晶技术增加难溶性药物的透膜性和跨膜转运的机理研究[D]. 北京:军事科学院, 2019.
- [3] MENDOZA-MUÑOZ N, URBÁN-MORLÁN Z, LEYVA-GÓMEZ G, et al. Solid lipid nanoparticles: an approach to improve oral drug delivery[J]. J Pharm Pharm Sci, 2021, 24: 509-532.
- [4] 徐杰, 李英兰, 张怀珍, 等. 刺激响应型纳米载体的设计和研究进展[J]. 聊城大学学报(自然科学版), 2024, 37(1): 102-110.
- [5] MUANKAEW C, LOFTSSON T. Cyclodextrin-based formulations: a non-invasive platform for targeted drug delivery[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2018, 122(1): 46-55.
- [6] 王利利. 湿法介质研磨技术制备阿西美辛纳米制剂的研究[D]. 聊城:聊城大学, 2020.
- [7] 成羽溪, 郭相孚, 代文兵, 等. 纳米制剂的研究进展[J]. 中国基础科学, 2022, 24(2): 9-19.
- [8] GUNER G, KANNAN M, BERRIOS M, et al. Use of bead mixtures as a novel process optimization approach to nanomilling of drug suspensions[J]. Pharm Res, 2021, 38(7): 1279-1296.
- [9] Fontana F, Figueiredo P, Zhang P, et al. Production of pure drug nanocrystals and nano co-crystals by confinement methods[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2018, 131: 3-21.
- [10] Möschwitzer P J. Drug nanocrystals in the commercial pharmaceutical development process[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2013, 453(1): 142-156.
- [11] 邢杨杨. 湿法介质研磨技术制备 BCS II 类药物纳米制剂的研究[D]. 聊城:聊城大学, 2018.
- [12] HAGEDORN M, LIEBICH L, BÖGERSHAUSEN A, et al. Rapid development of API nano-formulations from screening to production combining dual centrifugation and wet agitator bead milling[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2019, 565: 187-198.
- [13] MALAMATARI M, TAYLOR K M G, MALAMATARIS S, et al. Pharmaceutical nanocrystals: Production by wet milling and applications[J]. Drug Discovery Today, 2018, 23(3): 534-547.
- [14] LI J, WANG Z, ZHANG H, et al. Progress in the development of stabilization strategies for nanocrystal preparations[J]. Drug Deliv,

- 2021, 28(1): 19-36.
- [15] GHOSH I, SCHENCK D, BOSE S, et al. Optimization of formulation and process parameters for the production of nanosuspension by wet media milling technique; effect of Vitamin E TPGS and nanocrystal particle size on oral absorption[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*; Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences, 2012, 47(4): 718-728.
- [16] 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.
- [17] BITTERLICH A, LAABS C, KRAUTSTRUNK I, et al. Process parameter dependent growth phenomena of naproxen nanosuspension manufactured by wet media milling[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 92: 171-179.
- [18] GUNER G, YILMAZ D, ESKIN D, et al. Effects of bead packing limit concentration on microhydrodynamics-based prediction of breakage kinetics in wet stirred media milling[J]. *Powder Technology*, 2022, 403: 117433.
- [19] 王若楠, 袁鹏辉, 杨德智, 等. 纳米晶药物的应用及展望[J]. *医药导报*, 2020, 39(8): 1100-1106.
- [20] LIU H Y, TAYLOR L S, EDGAR K J. The role of polymers in oral bioavailability enhancement; a review[J]. *Polymer*, 2015, 77: 399-415.
- [21] LI M, ALVAREZ P, ORBE P, et al. Multi-faceted characterization of wet-milled griseofulvin nanosuspensions for elucidation of aggregation state and stabilization mechanisms[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, 19(4): 1789-1801.
- [22] MENG T T, LI Y, MA S J, et al. Elaborating the crystal transformation referenced microhydrodynamic model and fracture mechanism combined molecular modelling of irbesartan nanosuspensions formation in wet media milling[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2023, 632: 122562.
- [23] MEDAREVIĆ D, DJURIŠ J, IBRIĆ S, et al. Optimization of formulation and process parameters for the production of carvedilol nanosuspension by wet media milling[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, 540(1/2): 150-161.
- [24] FUNAHASHI I, KONDO K, ITO Y, et al. Novel contamination-free wet milling technique using ice beads for poorly water-soluble compounds[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2019, 563: 413-425.
- [25] TOZIOPOULOU F, MALAMATARI M, NIKOLAKAKIS I, et al. Production of aprepitant nanocrystals by wet media milling and subsequent solidification[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2017, 533(2): 324-334.
- [26] GUNER G, ELASHRI S, MEHAJ M, et al. An enthalpy-balance model for timewise evolution of temperature during wet stirred media milling of drug suspensions[J]. *Pharm Res*, 2022, 39(9): 2065-2082.
- [27] LUO W C, O'REILLY B A, KIM R, et al. Impact of formulation on the quality and stability of freeze-dried nanoparticles[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, 169: 256-267.
- [28] EUN J B, MARUF A, DAS P R, et al. a review of encapsulation of carotenoids using spray drying and freeze drying[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020, 60(21): 3547-3572.
- [29] JAKUBOWSKA E, LULEK J. The application of freeze-drying as a production method of drug nanocrystals and solid dispersions-a review[J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2021, 62: 102357.
- [30] IZUTSU K I. Applications of freezing and freeze-drying in pharmaceutical formulations[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1081: 371-383.
- [31] MUHOZA B, HUANG Y Y, URIHO A, et al. Spray-and freeze-drying of microcapsules prepared by complex coacervation method: a review[J]. *Food Hydrocolloids*, 2023, 140: 108650.
- [32] MOHAMMADY M, MOHAMMADI Y, YOUSEFI G. Freeze-drying of pharmaceutical and nutraceutical nanoparticles; The effects of formulation and technique parameters on nanoparticles characteristics[J]. *J Pharm Sci*, 2020, 109(11): 3235-3247.
- [33] ELBRINK K, VAN H S, HOLMR, et al. Optimization of the different phases of the freeze-drying process of solid lipid nanoparticles using experimental designs[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2023, 635: 122717.
- [34] CHESHMEHNOOR P, BOLOURCHIAN N, ABDOLLAHIZAD E, et al. Particle size tailoring of quercetin nanosuspensions by wet media milling technique; A study on processing and formulation parameters[J]. *Iran J Pharm Res*, 2022, 21(1): e130626.
- [35] ZIAEE A, ALBADARIN A B, PADRELA L, et al. Spray drying of pharmaceuticals and biopharmaceuticals; Critical parameters and experimental process optimization approaches[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*; Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences, 2019, 127: 300-318.
- [36] OURANIDIS A, GKAMPELIS N, VARDAKA E, et al. Overcoming the solubility barrier of ibuprofen by the rational process design of a nanocrystal formulation[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(10): 969.
- [37] SALAMA A H. Spray drying as an advantageous strategy for enhancing pharmaceuticals bioavailability[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2020, 10(1): 1-12.
- [38] HUANG S Q, WU H, JIANG Z Y, et al. Water-based nanosuspensions: formulation, tribological property, lubrication mechanism, and

- applications[J]. *Journal of Manufacturing Processes*, 2021, 71: 625-644.
- [39] NUCHUCHUA O, NEJADNIK M R, GOULOOZE S C, et al. Characterization of drug delivery particles produced by supercritical carbon dioxide technologies[J]. *The Journal of Supercritical Fluids*, 2017, 128: 244-262.
- [40] 曾素梅, 蔡文坚, 曾少群, 等. 湿法介质研磨技术制备注射用纳米混悬剂及其质量评价研究进展[J]. *中国医药工业杂志*, 2022, 53(09): 1251-1261.
- [41] WANG L, DU J, ZHOU Y, et al. Safety of nanosuspensions in drug delivery[J]. *Nanomedicine*, 2017, 13(2): 455-469.
- [42] URAL M S, DARTOIS E, MATHURIN J, et al. Quantification of drug loading in polymeric nanoparticles using AFM-IR technique: a novel method to map and evaluate drug distribution in drug nanocarriers[J]. *Analyst*, 2022, 147(23): 5564-5578.
- [43] WANG Y T, LI H N, WANG L C, et al. Mucoadhesive nanocrystal-in-microspheres with high drug loading capacity for bioavailability enhancement of silybin[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2021, 198: 111461.
- [44] 杨子毅, 盛利娟, 朱霖, 等. 纳米药物体外溶出测定方法研究进展[J]. *医药导报*, 2022, 41(11): 1615-1621.
- [45] LIU Q, MAI Y P, GU X S, et al. A wet-milling method for the preparation of cilnidipine nanosuspension with enhanced dissolution and oral bioavailability[J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2020, 55: 101371.
- [46] BERTRAM-RALPH E, AMARE M. Factors affecting drug absorption and distribution[J]. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 2023, 24(4): 221-227.
- [47] PINAR S G, CANPINAR H, TAN C, et al. A new nanosuspension prepared with wet milling method for oral delivery of highly variable drug Cyclosporine A: development, optimization and in vivo evaluation[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences: Official Journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 2022, 171: 106123.
- [48] GONZALEZ-GONZALEZ O, RAMIREZ I O, RAMIREZ B I, et al. Drug stability: ICH versus accelerated predictive stability studies [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(11): 2324.
- [49] HUYNH-BA K, MICHAEL D. Stability studies and testing of pharmaceuticals: an overview[J]. *Lc Gc North America*, 2020, 38: 325.

(责任编辑:刘庆松)

(上接第 55 页)

- [20] CHEN H L, GUO Y P, LIU G. Conversion of chitosan and biomass fiber into recyclable superhydrophobic aerogel for efficient oil/water separation through a facile and green approach[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2024, 334: 122021.
- [21] XUE Q W, WU W H, WU J Q, et al. Nano-Fe₃O₄/chitosan-based superhydrophobic coatings with magnetic oil-water separation and photothermal conversion properties[J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2024, 689: 133698.
- [22] YIN L, ZHOU M Q, SHI Y Q, et al. Construction of superhydrophobic flexible polyurethane with dual nano-enhancement effect for solar-assisted high-viscosity oil cleanup and oil-water separation[J]. *Applied Surface Science*, 2024, 660: 159971.
- [23] DONG Z H, QU N, JIANG Q S, et al. Preparation of polystyrene and silane-modified nano-silica superhydrophobic and superoleophilic three-dimensional composite fiber membranes for efficient oil absorption and oil-water separation[J]. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 2024, 12: 112690.
- [24] XU Y, XU S M, LIU S L, et al. Ultralight, shapeable, and superhydrophobic polyacrylonitrile/ polybenzoxazine aerogel for high oil-water separation capacity[J]. *Materials Today Chemistry*, 2024, 38: 102058.
- [25] HE X T, LU J H, LIU J X, et al. Superhydrophobic Co-MOF-based sponge for efficient oil-water separation utilizing photothermal effect [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2024, 469: 134090.
- [26] ZHOU X Y, YU Q, LI Y, et al. Durable superhydrophobic cotton fabrics based on fluorinated alternating copolymer and silica nanoparticle: preparation and oil-water separation[J]. *European Polymer Journal*, 2024, 211: 113029.

(责任编辑:蒲锡鹏)