

· 中药现代化论坛 ·

中药固体化纳米混悬给药系统的研究进展与思考

岳鹏飞, 万晶, 胡鹏翼, 郑琴, 王勇, 杨明*

江西中医学院 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

摘要: 纳米混悬给药系统为改善难溶性中药成分的溶解度和生物利用度提供了一条新的途径。研究具有再分散性能的固体化纳米混悬给药系统, 是实现纳米混悬系统稳定化的理想选择, 然而, 固体化再分散后是否仍呈纳米状态, 能否保持良好的再分散性, 仍然是亟待解决的关键科学问题。主要综述了中药纳米混悬系统固体化的研究现状, 并分析了纳米混悬系统固体化及其再分散稳定性的研究策略, 以期“抛砖引玉”, 进一步促进中药纳米混悬给药系统制剂理论的完善与发展。

关键词: 纳米混悬给药系统; 固体化; 再分散性; 中药; 纳米技术

中图分类号: R283.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2012)04-0625-05

Research progress and thinking on solidification nanosuspensions drug delivery system of Chinese materia medica

YUE Peng-fei, WAN Jing, HU Peng-yi, ZHENG Qin, WANG Yong, YANG Ming

Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: Nanosuspensions (NS) drug delivery system is used as a novel approach to improve the solubility and bioavailability of poorly soluble ingredients in Chinese materia medica (CMM). Studying on solid redispersibility nanosuspension drug delivery system is the main choice for stabilization of nanosuspension system. However, whether solid is still in nano state after redispersing or can keep good redispersibility is an urgent scientific point. This paper reviews the research status of nanosuspensions system solidification and analyzes the research strategy of nanosuspensions system solidification and redispersion stability in order to “initiate” further investigations and studies to promote and develop the theory of CMM nanosuspension drug delivery system.

Key words: nanosuspensions drug delivery system; solidification; redispersibility; Chinese materia medica (CMM); nanotechnology

中药中许多活性成分为难溶性药物, 因溶解度低而使用受到限制, 如芦丁、槲皮素、葛根素、黄芩苷、黄芩素、柚皮素、齐墩果酸等。而提高难溶性药物的溶解度和生物利用度一直是药剂学研究的一个热点与难点^[1]。

相比化学药, 中药有效成分或部位给药剂量相对较大, 且具有处方比例高, 药物理化性质复杂的特点, 要求药物传递系统必须具有高载药能力, 且适用范围广, 受药物性质影响小。而目前的中药新型药物传递技术如脂质体、固体分散体、环糊精包合物、纳米粒等方法可以提高药物溶解度和生物利

用度^[2-3], 但均存在载药量低、制备工艺复杂等问题, 而且这些技术要求药物必须具备特定的物理化学性质, 如环糊精包合物需要药物分子大小合适等, 使常规纳米技术在中药制剂中的应用受到极大限制, 迫切需要寻找符合中药特点的载药量高、适用范围广的药物传递系统。而纳米混悬 (nanosuspension, NS) 给药系统为改善难溶性成分的溶解度和生物利用度问题提供了新的途径。

1 纳米混悬给药系统的研究现状

1.1 纳米混悬给药系统的优势

纳米技术 (nanotechnology) 与药学相结合, 改

收稿日期: 2011-09-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81102821)

作者简介: 岳鹏飞, 男, 硕士, 讲师, 主要从事药物新剂型与新技术研究。E-mail: ypfpharm@126.com

*通讯作者 杨明 E-mail: yangming16@126.com

善药物的理化性质,从而衍生出了纳米药物,即药物与载体辅料制成粒径为1~1 000 nm的载药粒子(如纳米粒、纳米脂质载体、纳米乳)或纳米晶体(nanocrystals),前者属载体型纳米药物制剂^[4-6],制

备工艺复杂,载药量较低,难以满足药物成分复杂,处方量大的要求;后者属于非载体型纳晶分散体系^[7-9],载药量可接近100%(图1)。

纳米混悬系统或者纳晶是一种普遍适用于难溶

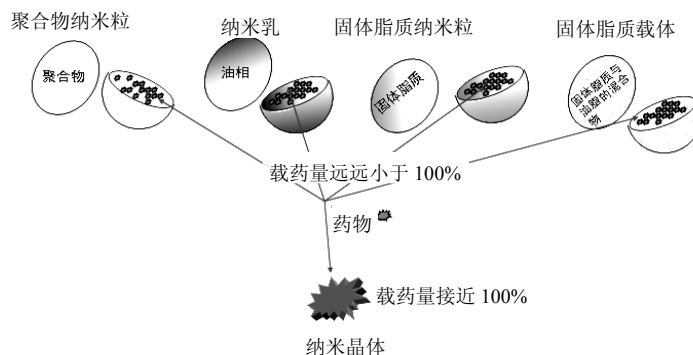


图1 纳米晶体与聚合物纳米粒、纳米乳、固体脂质纳米粒、纳米脂质等纳米体系的基本结构对比

Fig. 1 Comparison on basic structures between nanocrystals and nanosystems like polymer nanoparticles, nanoemulsion, solid lipid nanoparticles, and nanoliposome

性药物的制剂形式,该剂型是加入适宜表面活性剂的纳米分散体系,不含其他载体材料;处方简单、制备快速,药物以纳米状态高度分散,比表面积大,提高了药物的可润湿性、饱和溶解度及溶解速度^[10];可增强与生物膜的黏附性,延长胃肠道的黏附时间和滞留时间,有效地提高药物生物利用度^[11];并可广泛应用于各种给药途径(口服、静注、肺部、经皮和眼部给药等)制剂的制备^[12];若对药物纳米结晶进行表面修饰还可以选择性靶向某些特定部位,如脑或骨髓等组织,具有广泛的应用前景^[13]。

1.2 混悬给药系统稳定性差已成为制约纳米混悬给药系统发展的瓶颈问题

纳米混悬给药系统属热力学与动力学不稳定体系,物理稳定性差,其在储存中经常会产生晶体长大和粒子聚集、沉降的现象(图2)。纳米粒的产生过程需消耗自由能,因而粒子有自动聚集以降低体系表面能的趋势,粒子相互接触碰撞的机会增加,同时粒子间存在较强的相互吸引力,粒子很容易发生不可逆聚集以降低其表面能;且纳米混悬液体制剂携带服用不方便,严重制约纳米混悬给药系统的应用与推广^[14]。

2 具有再分散特点的固体化纳米混悬给药系统是解决纳米混悬给药系统稳定化的理想选择

纳米混悬给药系统通过冷冻干燥、喷雾干燥将其转化成药物粉末或进一步加工成固体制剂形式,

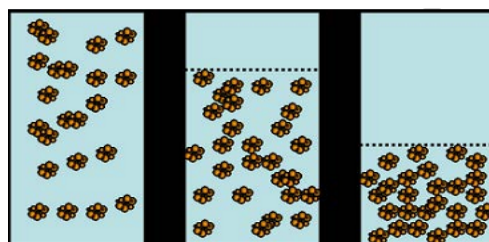


图2 贮存过程纳米混悬给药系统晶体长大、粒子聚集与沉降的不稳定转变

Fig. 2 Unstable transition of crystal growth, particle accumulation, and settlement of nanosuspensions drug delivery system during storage

如干粉混悬剂、胶囊、片剂等,一方面可克服混悬系统热力学不稳定状态,以提高系统稳定性^[15];另一方面方便患者携带和使用,纳米混悬固体化制剂进入人体后,在胃肠蠕动及胃肠液润湿作用下可重新自分散或再分散成纳米状态,从而可以提高药物的溶解度和生物利用度(表1)。因此,进行固体再分散纳米混悬给药系统(solid self-dispersion nanosuspension, SSDNS)研究,将为该系统产业化打开新的突破口。

3 SSDNS 是否仍呈纳米稳定状态是关系纳米混悬制剂固体化成败的关键

如图3所示,纳米混悬固体化制剂只有服用后在胃肠液再分散仍呈纳米混悬状态,才能提高药物的可润湿性、饱和溶解度及溶解速度。若其遇到胃肠液后结块聚合,就失去了纳米化和固体化的意义,

表1 已开展的中药固体化纳米混悬给药系统的相关研究实例^[16-20]

Table 1 Research examples of NS drug delivery system of CMM

固体化纳米混悬系统	固体化方式	剂型	性能
芦丁纳米混悬系统	冷冻干燥	片剂	相比原料药, 体外释放度评价表明 30 min 释放 70%以上, 可迅速溶出
齐墩果酸纳米混悬系统	冷冻干燥	冻干粉	相比原料药, 纳晶溶解度提高 6 倍; 保肝作用显著增强
槲皮素纳米混悬系统	冷冻干燥	冻干粉	相比原料药, 纳晶溶解度提高 70 倍; 生物利用度提高了 1.5 倍
冬凌草甲素纳米混悬系统	冷冻干燥	冻干粉	相比原料药, 体外释放 5 min 释放 90%; 生物利用度提高了 2 倍
黄芩素纳米混悬系统	真空干燥	干粉	相比原料药, 生物利用度提高了 1.37 倍

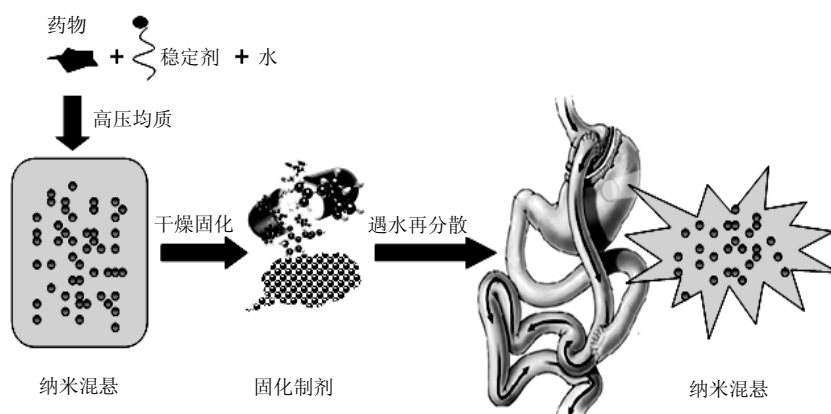


图3 纳米混悬固体化制剂固化-再分散过程

Fig. 3 Solidification-redispersion of NS solidification preparation

也就不能达到纳米混悬给药的效果。因此, 再分散良好的纳米混悬给药系统固体化研究已备受国际上广泛关注。Müller 等^[21]采用喷雾干燥技术制备纳米混悬剂, Rao 等^[22]采用冷冻干燥技术制备固化纳米混悬剂, 再分散形成的混悬液粒径明显变大, 推测固化过程粒子可能产生了聚合。van Eerdenbrugh 等^[23-26]根据毛细管压力理论推测, 在干燥过程中纳米粒聚合不可避免, 粒子聚合的趋势主要是化合物粒子的表面疏水性性质所决定, 干燥过程破坏更多的是疏水性化合物的溶解性能, 因此如何改变纳米粒表面的疏水性能至关重要。

总之, 纳米混悬给药系统固体化后再分散是否还呈纳米混悬状态, 纳米化特征有无“质”的改变, 是关系纳米混悬制剂固体化成败的关键问题。纳米混悬给药系统固体化的研究还处于起步探索阶段, 影响纳米混悬给药系统固体化再分散性的关键因素与机制研究, 仍然是药剂学研究的难点。

4 纳米混悬给药系统固体化及其再分散的研究探索与思考

在前期研究工作的基础上, 本课题组认为克服纳米混悬给药系统的“固化损伤”, 维持良好的润湿

解聚能力, 是解决 SSDNS 再分散稳定性问题的关键。

4.1 纳米混悬剂是化合物与稳定剂的有机整体

其性质应同时受分子堆积性能和分子结构的影响, 而不是某单一分子(图4), 纳米混悬给药系统固体化再分散性能与难溶性药物成分的理化性质(相对分子质量、熔点、log*P*、密度等)可能存在联系。

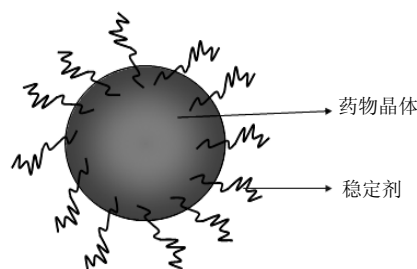


图4 SSDNS 的结构

Fig. 4 Structures of SSDNS

4.2 如何固化是 SSDNS 再分散的前提

纳米混悬给药系统固体化过程随着水分的散失, 存在“固化损伤”作用, 即粒子之间发生聚合、团聚、增长等奥斯瓦尔德熟化(Ostwald ripening)转变, 这可能与纳米粒粒子间的表面张力(γ)、内

聚功 (W_c)、疏水性质等界面效应有关。因而, 控制纳米粒的粒径大小, 控制固化工艺因素 (干燥的方式和参数); 或固化过程加入保护剂, 如表面活性剂、支架剂或电解质等, 可降低粒子的内聚功, 可借助空间位阻、静电排斥等作用机制产生“固化保护”。

4.3 如何润湿、解聚是 SSDNS 再分散的关键

纳米颗粒的润湿阶段可能受润湿过程自由能 (ΔG)、黏附功 (W) 的影响, 再分散解聚阶段可能与纳米粒布朗运动扩散力、毛细管作用力、吸水膨胀作用、静电排斥作用有关, 受纳米粒成型过程、稳定剂或电解质、支架剂等性能的影响。

4.4 探求与固体化后再分散特征紧密相关的关键影响因素

影响固化后再分散特征紧密的因素包括固化方法、稳定剂、保护剂、支架剂性能参数, 建立纳米混悬给药系统固体化后再分散特征指标与判别指标 (粒径大小及界面效应参数接触角、表面张力、界面自由能、黏附功等); 并试图发现其临界值, 作为纳米混悬给药系统固体化再分散特征有无实质性改变的评价标准, 以更好预测其再分散性能, 减少纳米混悬剂制剂研究的盲目操作。

5 结语

纳米混悬给药系统属于热动力学不稳定体系, 研究具有再分散性能的 SSDNS 是实现纳米混悬给药系统稳定化的理想选择。然而, 固体化再分散后是否仍呈纳米状态, 探明影响固体化及其再分散的机制且如何预测与控制, 仍然是亟待解决的关键科学问题。因此, 合理控制纳米晶体固化分散过程, 改变纳米晶体表面的润湿性, 改善纳米粒之间的静电排斥与立体稳定, 可能是揭示纳米混悬给药系统固体化及其再分散性能的关键。

参考文献

- [1] Lipinski C A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2000, 44(1): 235-249.
- [2] 张洪兵, 朱雪瑜, 张铁军. 纳米技术应用于中药制剂的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2011, 26(3): 208-211.
- [3] 周闻舞, 顾海铮. 壳聚糖微/纳米粒在定向给药系统中的应用研究 [J]. *药物评价研究*, 2010, 33(4): 290-295.
- [4] Müller R H, Heinemann S. Emulsions for intravenous administration. I. Emulsions for nutrition and drug delivery [J]. *Pharm Ind*, 1993, 55(9): 853-856.
- [5] Collins-Golda L C, Lyonsa R T, Bartholow L C. Parenteral emulsions for drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1990, 5(3): 189-208.
- [6] Rabinow B E. Nanosuspensions in drug delivery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(9): 785-796.
- [7] Kobierski S, Ofori-Kwakye K, Müller R H, et al. Resveratrol nanosuspensions for dermal application-production, characterisation and physical stability [J]. *Die Pharmazie*, 2008, 64(11): 741-747.
- [8] Indrajit G, Sonali B, Radha V, 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(1): 260-268.
- [9] Jacobs C, Kayser O, Müller R H. Nanosuspensions as a new approach for the formulation for the poorly soluble drug tarazepide [J]. *Int J Pharm*, 2000, 196(2): 161-164.
- [10] Kocbek P, Baumgartner P, Kristl J. Preparation and evaluation of nanosuspensions for enhancing the dissolution of poorly soluble drugs [J]. *Int J Pharm*, 2006, 312(1/2): 179-186.
- [11] Muller R H, Katrin P. Nanosuspensions for the formulation of poorly soluble drugs I. Preparation by a size-reduction technique [J]. *Int J Pharm*, 1998, 160(1/2): 229-237.
- [12] 朱建芬, 吴祥根. 纳米混悬剂的制备方法及其在药剂学中的应用研究进展 [J]. *中国医药工业杂志*, 2006, 37(3): 196-199.
- [13] Müller R H, Gohla S, Keck C M. State of the art of nanocrystals-special features, production, nanotoxicology aspects and intracellular delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 78: 1-9.
- [14] Verma S, Kumara S, Gokhaleb R, et al. Physical stability of nanosuspensions: Investigation of the role of stabilizers on Ostwald ripening [J]. *Int J Pharm*, 2011, 406(1/2): 145-152.
- [15] 陈莉, 汤恣, 陆伟根. 纳米混悬剂粒径稳定性及其控制策略 [J]. *世界临床药物*, 2010, 31(4): 245-249.
- [16] Mauludin R, Müller R H, Keck C M. Development of an oral rutin nanocrystal formulation [J]. *Int J Pharm*, 2009, 370(2): 202-209.
- [17] Chen Y J, Liu J, Yang X L, et al. Oleonic acid nanosuspensions: preparation, *in vitro* characterization and enhanced hepatoprotective effect [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2005, 57(2): 259-264.
- [18] Gao L, Zhang D R, Chen M H, et al. Studies on pharmacokinetics and tissue distribution of oridonin nanosuspensions [J]. *Int J Pharm*, 2008, 355(1): 321-327.
- [19] Gao L, Liu G Y, Wang X Q, et al. Preparation of a chemically stable quercetin formulation using nanosuspension technology [J]. *Int J Pharm*, 2011, 404(2): 231-237.

- [20] Zhang J J, Lv H X, Jiang K, *et al.* Enhanced bioavailability after oral and pulmonary administration of baicalein nanocrystal [J]. *Int J Pharm*, 2011, doi: 10.1016/j.ijpharm.2011-08-023.
- [21] Müller R H, Jacobs C, Kayser O. Nanosuspensions as particulate drug formulations in therapy: Rationale for development and what we can expect for the future [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47(1): 13-19.
- [22] Rao Y M, Kumar M P, Apte S. Formulation of nanosuspensions of albendazole for oral administration [J]. *Curr Nanosci*, 2008, 4(1): 53-58.
- [23] van Eerdenbrugh B, van den Mooter G, Augustijns P. Top-down production of drug nanocrystals: Nanosuspension stabilization, miniaturization and trans-
- formation into solid products [J]. *Int J Pharm*, 2008, 364(1): 64-75.
- [24] van Eerdenbrugh B, Vercruyse S, Martens J A, *et al.* Microcrystalline cellulose, a useful alternative for sucrose as a matrix former during freeze-drying of drug nanosuspensions—a case study with itraconazole [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 70(2): 590-596.
- [25] Wang B H, Zhang W B, Zhang W. Progress in drying technology for nanomaterials [J]. *Drying Technol*, 2005, 23(1): 27-32.
- [26] van Eerdenbrugh B, Froyenb L, van Humbeeck J, *et al.* Drying of crystalline drug nanosuspensions—The importance of surface hydrophobicity on dissolution behavior upon redispersion [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2008, 35(2): 127-135.

《中草药》杂志荣获第二届中国出版政府奖

2011年3月18日，“书香中国”第二届中国出版政府奖颁奖典礼在北京隆重举行。《中草药》杂志荣获第二届中国出版政府奖期刊奖，天津中草药杂志社总经理、《中草药》执行主编陈常青研究员代表《中草药》杂志参加了颁奖典礼。

中国出版政府奖是国家设立的新闻出版行业的最高奖，2007年首次开奖，每3年评选1次。第二届中国出版政府奖首次设立期刊奖。经期刊奖评委会办公室精心组织，认真评选，从全国1万多种期刊中评选出59种获奖期刊，其中期刊奖20种（科技类和社科类期刊各10种），提名奖39种（科技类期刊19种，社科类期刊20种）。

本届期刊奖评委会评委共40位，主要由期刊出版界专家、研究院所和高等院校各学科领域的著名专家学者及有关部门长期从事期刊管理的领导组成。本次评选组织工作充分体现了公平、公正、公开原则，获奖期刊代表了我国期刊业的最高水平，集中体现了我国期刊业近年来改革发展的突出成就，也体现出了党和政府对出版行业改革发展的高度重视和大力支持，体现了鼓励原创，激励创新，推动期刊实现跨越式发展的政策导向，必将激励更多的出版单位、出版人肩负责任，坚守阵地，与时俱进，勇于创新，多出精品力作。

《中草药》杂志于1970年创刊，40余年来，几代编辑工作者一直坚持“质量第一”，坚持普及与提高相结合的办刊方针。杂志以“新”——选题新、发表成果创新性强，“快”——编辑出版速度快，“高”——刊文学术水平和编辑质量高为办刊特色，载文覆盖面广、信息量大、学术水平高。严格遵守国家标准和国际规范，在此次评选中以优质的编校质量，广泛的品牌影响力获得了评委的一致好评，最终脱颖而出。这是《中草药》杂志继获得第二届国家期刊奖、第三届国家期刊奖提名奖、新中国60年有影响力的期刊、中国精品科技期刊、百种中国杰出学术期刊等奖项后取得的又一巨大荣誉！

衷心感谢广大读者、作者、编委和协作办刊单位长期以来对《中草药》杂志的关心和支持！让我们携起手来，与时俱进，开拓创新，继续攀登，把中草药杂志社办成“汇集知识的渊藪、传播真理的阵地、探索奥秘的殿堂”，为中药现代化、国际化做出更大贡献！

天津中草药杂志社