

· 专 论 ·

纳米混悬技术在中药制剂中的应用及发展趋势

罗开沛, 李小芳*, 罗佳, 杨露, 刘海霞, 林浩, 吴超群

成都中医药大学药学院 中药材标准化教育部重点实验室 四川省中药资源系统研究与开发利用重点实验室——省部共建国家重点实验室培育基地, 四川 成都 611137

摘要: 纳米混悬技术为改善难溶性中药有效成分和有效部位的溶解度和生物利用度提供了新的方法, 在中药领域的应用与发展中, 是实现中药现代化、国际化的有效途径之一。主要对中药纳米混悬给药系统的制备方法、固化研究和应用进行综述, 并分析了目前所存在的问题, 提出了解决问题的设想, 以期促进纳米混悬技术在中药制剂中的开发与完善, 扩大中药的应用范围。

关键词: 纳米混悬技术; 中药制剂; 生物利用度; 溶解度; 固化

中图分类号: R283.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)06-0865-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.06.001

Application and development trend of nanosuspension technology in Chinese materia medica preparation

LUO Kai-pei, LI Xiao-fang, LUO Jia, YANG Lu, LIU Hai-xia, LIN Hao, WU Chao-qun

The Ministry of Education Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal Medicine; Key Laboratory of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources in Sichuan Province—Key Laboratory Breeding Base of Co-founded by Sichuan Province and MOST, Pharmacy College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: Nanosuspension technology has provided a new method for improving the solubility and bioavailability of the effective components and the effective parts in Chinese materia medica (CMM). It is one of the effective ways to realize the modernization and internationalization in the application and development of CMM. This article mainly summarizes the preparation method, curing research, application of CMM nanosuspension drug delivery system, analyzes the existing problems, and puts forward some ideas, in order to promote the development and perfection of nanosuspension technology in CMM, and expand the scope of application of CMM.

Key words: nanosuspension technology; Chinese materia medica preparation; bioavailability; solubility; solidification

药物制剂是直接进入人体发挥疗效的物质形式, 而中药传统制剂存在制备工艺粗放、质量控制困难、服用剂量大、生物利用度低、剂型单一、给药途径范围窄等问题。尽管目前已有注射剂、滴丸等现代中药制剂相继问世, 但要真正实现中药制剂现代化、中药产业国际化还需要和现代科学技术紧密结合。

纳米混悬剂(nanosuspension, NS)是一种仅由药物和少量稳定剂组成的新型给药系统, 具有载

药量高、服用剂量准确等优点。NS可作为最终剂型应用, 也可作为中间体进一步制成适宜给药途径的其他剂型。将中药与纳米混悬技术相结合构建中药纳米混悬给药系统, 为现代中药制剂的研究提供了新的途径。

1 中药纳米混悬给药系统的制备方法

1.1 溶剂沉淀法

溶剂沉淀法是将难溶性药物溶解于有机溶剂中,

收稿日期: 2015-10-18

基金项目: 四川省教育厅重点项目(15ZA0094); 成都中医药大学科研实践创新课题重点项目(ky2015-004)

作者简介: 罗开沛(1991—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药新制剂、新剂型、新技术。Tel: 15351218131 E-mail: luokaipei@126.com

*通信作者 李小芳(1964—), 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药新制剂、新剂型、新技术。Tel: 13808195110 E-mail: lixiaofang918@163.com

形成油相, 稳定剂溶于水中, 形成水相, 将油相注入处于搅拌中的水相, 通过控制析晶的条件构建纳米结晶。该法操作简便, 对仪器要求不高, 生产过程可一步完成, 但对于既不溶于水又不溶于非水溶剂的药物不适用。在析晶过程中有 2 个关键步骤, 即晶核的形成与团聚, 不稳定的粒子易发生重结晶, 导致晶体聚集、沉降, 影响制剂的稳定性^[1]。李之韬等^[2]以原人参二醇为模型药物, 牛血清白蛋白 V 为稳定剂, 采用该方法制备原人参二醇纳米混悬剂, 测得平均粒径 (220.6 ± 10.0) nm, 多分散指数(PDI) 0.129 ± 0.009 , 呈单分布, 在体肠吸收研究显示, 整个肠段吸收速率常数(K_a)与渗透系数(P_{eff})均大于原料药($P < 0.05$)。

1.2 高压均质法

将难溶性药物先进行高速剪切、探头超声、高速分散等预处理, 制成粗混悬液, 再通过高压均质机的柱塞泵, 利用匀化阀狭缝产生的撞击效应、剪切效应和空穴效应将药物粉碎为纳米级粒子。该方法适用于水和有机溶剂均难溶的药物, 弥补了溶剂沉淀法的不足, 具有平均粒径较小、粒度分布较窄和重现性高等优点^[3]。沈成英等^[4]将灵芝三萜(GT)与稳定剂混匀, 以 13 300 r/min 的速率高速探头超声 5 次, 然后转移至高压均质机在 120 MPa 条件下循环 20 圈, 得到 GT-NS, 平均粒径 (283 ± 7) nm, PDI 0.124 ± 0.015 。张小飞等^[5]先将姜黄素(CUR)通过高速剪切机预分散, 初步降低 CUR 的粒径, 再采用高压均质技术制得 CUR-NS, 平均粒径 (396.4 ± 67.2) nm, PDI 0.369 ± 0.061 , Zeta 电位 (-16.7 ± 3.5) mV, 扫描电镜观察呈均匀的不规则颗粒状, 大鼠药动学结果表明, CUR-NS 的 AUC_{0-t} 、 C_{max} 分别为原料药的 3.64 和 6.15 倍, 口服生物利用度显著提高。

1.3 沉淀法-高压均质联合技术

将沉淀法和高压均质法结合使用, 一方面借助沉淀法获得粒径小于 25 μ m 的粗混悬液, 降低均质机狭缝被堵塞的风险; 另一方面借助高压均质法克服粗混悬液分布较宽、粒子易发生 Ostwald 熟化现象的缺点。李艳红等^[6]以聚乳酸-羟基乙酸共聚物-聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA-PEG-PLGA)三嵌段聚合物为稳定剂, 制备了高载药量的蓝萼甲素纳米混悬剂, 平均粒径 (222.60 ± 4.32) nm, PDI 0.237 ± 0.016 , 透射电子显微镜观察呈圆整球形, 2 h 内体外释放度达 71.9%, 而原料药仅为

27.9%, 显著增加了药物的溶解度。高缘等^[7]采用该技术制备黄芩素纳米混悬剂, 平均粒径 (335 ± 18) nm, PDI 0.12 ± 0.02 , Zeta 电位 (-34.76 ± 2.63) mV, 表明药物粒径较小、分布较窄且稳定性较好。

1.4 沉淀法-高剪匀质联合技术

该技术与沉淀法-高压均质联合技术类似, 旨在借助高剪匀质法解决晶体粒子分布较宽的问题。张彩云等^[8]运用沉淀法-高剪匀质联合技术制备 CUR-NS, 药物与稳定剂质量比 1:2, 最佳工艺剪切转速 25 000 r/min, 得到粒径小于 100 nm 的球形串珠体颗粒, 在 8 h 内累积释放度约为 80%, 而原料药仅为 16%左右, CUR-NS 累积释放浓度的拟合结果符合零级方程模型。

1.5 其他制备方法

钟荣玲等^[9]采用介质研磨法制得平均粒径约为 150 nm 的 CUR-NS, 该方法制备过程简单, 适用范围广, 操作性强, 适用于热不稳定的药物。Basniwal 等^[10]采用湿法球磨技术制备的 CUR-NS 平均粒径在 2~40 nm, 粒径分布较窄。此外, 还有超临界流体技术^[11]、冻干分散-高压均质组合技术^[12]、乳化技术^[13]等在化学药中有所研究, 而在中药制剂领域还未见报道。

2 中药纳米混悬给药系统的固化研究

2.1 固化技术

NS 属于动力学与热力学不稳定体系, 在储存过程中晶体粒子会发生不可逆转的团聚、增长和沉降等现象, 且液体制剂携带不便, 因此将其固化已逐渐成为新的发展方向, 固体纳米晶体是一种 NS 的改良技术, 可提高 NS 的稳定性和患者的顺应性^[14]。

2.1.1 喷雾干燥 喷雾干燥是将被干燥液体经雾化后, 溶剂在热空气室内立即汽化, 随即形成纳米晶体颗粒的一种固化技术。赵婕等^[15]控制喷雾干燥工艺参数: 进口温度为 110 $^{\circ}$ C, 出口温度为 60~65 $^{\circ}$ C, 雾化压力为 0.17 MPa, 进样速度为 4 mL/min, 得到疏松、细腻的缬沙坦纳米结晶粉末, 再分散平均粒径为 30 nm, 粒度分布均一, 储存 6、12、18 个月后, 30 min 内药物溶出度仍可达 90%, 稳定性和溶出度良好。该技术运用于中药纳米混悬剂的固化十分罕见, 仅有钟荣玲等^[9]以玉米醇和胡椒碱为稳定剂制备了 CUR-NS, 通过喷雾干燥法将其固化为干燥粉末, 再分散后大鼠 ig CUR-NS 和原料药, 在大鼠体内的 AUC_{0-t} 分别为 $(5\ 050.2 \pm 3\ 290.9)$ 、 (464.5 ± 102.1) μ g·h/L, C_{max} 分别为 (863.1 ± 390.4) 、 (91.8 ± 22.9)

$\mu\text{g/L}$, CUR-NS 大鼠体内的 AUC_{0-t} 和 C_{max} 明显高于原料药 ($P<0.05$), 生物利用度显著提高。

2.1.2 冷冻干燥 冷冻干燥又称为升华干燥, 是将液态物料冷冻到冰点以下, 在真空条件下利用冰的升华性质, 干燥为疏松成品的方法。相较于其他干燥方法, 冷冻干燥后药物内部分子结构和物理结构变化很小, 能够保持原物料本身的形态和色泽, 固体药物复水性优异。张秋菊等^[16]将黄芩苷纳米混悬剂采用冷冻干燥法制备固体纳米结晶, 测得平均粒径 (583.6 ± 23.6) nm, PDI 0.120 ± 0.014 , 溶解度较原料药提高了 1.64 倍。王治平等^[17]制备了葛根总黄酮纳米冻干粉, 再分散平均粒径 (479.7 ± 14.7) nm, PDI 0.524 ± 0.220 , Zeta 电位 (29.68 ± 3.97) mV, 在 15 min 时 4 种有效成分 (葛根素、3'-羟基葛根素、大豆苷和大豆苷元) 几乎全部溶出, 而物理混合物累积溶出率不到 50%, 葛根总黄酮纳米冻干粉有效成分溶出速率显著高于其物理混合物 ($P<0.01$)。

2.1.3 真空干燥 真空干燥是一种将药物纳米混悬剂置于负压条件下, 使水的沸点下降, 低温蒸发水分的干燥方式。该方法操作方便、设备简单、成本较低、得率较高, 但在干燥过程中, “固化损伤” 严重, 容易使纳米结晶凝结成块, 因此一般不选用此固化方法。靳世英^[18]考察了真空干燥对黄芩苷纳米混悬剂固化的影响, 研究发现固体纳米晶体多次振摇仍有部分沉淀, 无法再分散为固化前的混悬状态, 这与文献报道^[19]相一致。

2.1.4 流化床喷雾干燥 流化床喷雾干燥是将药液喷入处于沸腾状态的空白丸芯, 在热气流状态下溶剂逐渐蒸发, 而药物附着于丸芯的表面, 并不断包裹、扩大, 最后形成纳米结晶微丸的干燥方法。该方法具有干燥和一步制粒的双重优点, 节省了粉末再制粒的工序。靳世英等^[20]制备了黄芩苷纳米晶体微丸, 再分散后平均粒径 (248 ± 6) nm, PDI 0.181 ± 0.065 , Zeta 电位 (-32.3 ± 1.8) mV; 大鼠 ig 给药后 C_{max} 为 (16.51 ± 1.73) mg/L, $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ 为 (206.96 ± 21.23) mg·h/L, 显著高于原料药及其物理混合物 ($P<0.01$), 改善了药物的生物利用度。本课题组前期以水飞蓟素为模型药物, 优化了流化床喷雾干燥工艺参数, 制得表面均匀黄色纳米结晶微丸, 固化前后平均粒径均小于 300 nm, PDI 小于 0.2, 在 30 min 内, 纳米结晶微丸累积释放达到度到 90%, 而原料药在 60 min 时仅为 34.87%, 表明纳米混悬技

术有利于提高药物溶出度。

2.2 固化后再分散研究策略

2.2.1 固化工艺 研究发现, NS 固化后存在粒子团聚、再分散性能差和储存老化等问题, 而不同的固化工艺是影响上述问题的主要原因^[21-22]。因此, 选择合适的固化工艺至关重要, 这也是 NS 在固化过程中遇到的关键科学问题。

(1) 冷冻干燥: 冷冻干燥主要包括预冻、升华干燥和解析干燥等多个步骤。在干燥过程中, 干燥应力、冻结应力和低温应力等均可使药物粒子发生不同程度的聚集, 产生“冻干损伤”, 此外, 干燥的温度和速度、预冻温度和时间等同样影响固体纳米晶体的再分散性能。Yue 等^[23]考察了不同冻结应力 (-20 、 -80 、 -196 °C) 对药物再分散指数 (RDI) 的影响, RDI 越大, 表明再分散性能越好, 研究结果发现, 针对黄芩苷、柚皮素、白藜芦醇和冬凌草甲素 4 种药物, 其结果为 $\text{RDI}_{-20\text{ °C}} > \text{RDI}_{-80\text{ °C}} > \text{RDI}_{-196\text{ °C}}$, 而对于熊去氧胆酸和齐墩果酸则 $\text{RDI}_{-20\text{ °C}} < \text{RDI}_{-80\text{ °C}} < \text{RDI}_{-196\text{ °C}}$, 基于不同冻结速率和纳米晶体、稳定剂分子的扩散特性, 提出了可能存在一种“晶体-稳定剂分离”假说 (图 1)。Lee 等^[24]研究了临界预冻速度对固体纳米晶体再分散性能的影响, 结果发现, 在临界预冻速度以上进行预冻, 预冻速度与纳米粒子的聚集程度呈负相关。

(2) 喷雾干燥: Kumar 等^[25]基于质量源于设计 (quality by design, QbD) 理念, 采用喷雾干燥技术固化得到吡啶美辛纳米结晶粉末, 重点考察了进口温度和进样速率对关键质量属性 (critical quality attributes, CQAs) 的影响。研究证实: 进口温度是影响干燥粉末粒径的唯一重要因素 ($P<0.05$), 较高的进口温度容易引起粒子聚集; 进样速率是影响产品收率的显著因素 ($P<0.05$), 在较低的进样速率条件下可获得较高的收率。Zhang 等^[26]研究了工艺参数对干燥粉体性能的影响, 结果表明, 入口空气温度具有最显著的影响, 再分散性能较好的粉末可能与低 Peclet 数 (表示液体介质的蒸发速率与纳米粒子的扩散速率的相对比例)、低进气温度有关。

2.2.2 添加保护剂 为了维持固体纳米晶体的再分散性能, 通常在纳米混悬剂中加入适宜的保护剂或支持剂。常用的保护剂主要有 5 大类: 糖类、聚合物类、无水溶剂类、盐胺类和氨基酸类^[1]。在喷雾干燥过程中, 加入微粉硅胶作为支持剂可防止药物粉末粘壁。

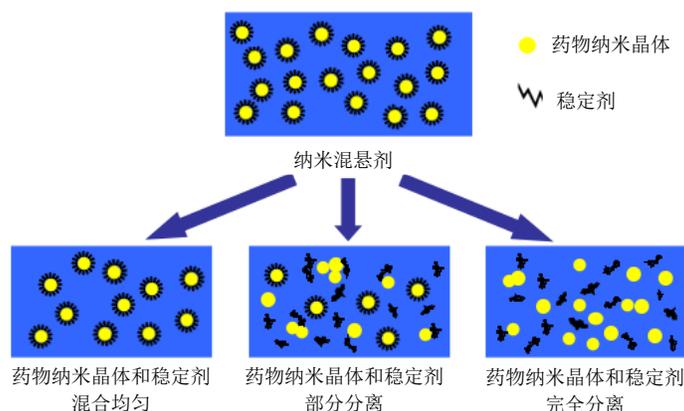


图 1 “晶体-稳定剂分离”假说示意图

Fig. 1 Schematic illustration of “crystal-stabilizer separation”

武娜等^[27]制备金丝桃苷纳米冻干粉,考察了保护剂的种类(丙三醇、山梨醇、叔丁醇和甘露醇)与用量(0%、10%、20%、30%),最终确定加入质量分数20%的叔丁醇,在60 min时累积溶出率达86.29%,而其物理混合物仅为51.25%,金丝桃苷纳米冻干粉体外溶出速率和溶解度显著高于其物理混合物。据文献报道^[26],干燥结晶粉末的RDI取决于处方中稳定剂的类型。张华等^[28]研究结果显示,不添加任何保护剂制得的姜黄素白蛋白纳米冻干粉与加入保护剂的冻干粉在外观、再分散性能方面基本一致,这可能是由于牛血清白蛋白(BSA)在处方中既可作稳定剂,又能作保护剂。Yue等^[23]研究发现保护剂自身的玻璃化转变温度(T_g)和渗透压是影响固体纳米晶体成型的关键因素,首次揭示了保护剂的性能指标对纳米晶体的影响,有助于对固体纳米晶体成型的深入理解。

2.2.3 添加分散剂 在干燥过程中,由于毛细管作用使药物与稳定剂结合发生混乱,导致纳米结晶再分散性能差。在纳米混悬剂中加入具有一定黏度的分散剂,形成“黏度效应”,降低药物与稳定剂的活动状态,分散剂和稳定剂有序地结合在药物表面,从而减少粒子聚集的发生。Kim等^[29]分别以萘普生、伊曲康唑、非诺贝特和索法酮为模型药物制备纳米混悬剂,考察了角叉菜胶、褐藻酸和明胶3种分散剂对固体纳米晶体再分散性能的影响,结果表明,加入0.5%~3%的分散剂具有不同程度地抑制晶体聚集作用,其中以0.5%角叉菜胶的效果最佳,推测羟丙基纤维素链状结构与角叉菜胶中的羟基和磺酰基团可能发生强烈作用,从而产生适宜的流变性。

3 纳米混悬技术在中药制剂中的应用

纳米混悬技术从提出到现在已有近20年时间,目前成功上市的产品包括阿瑞匹坦、西罗莫司、非诺贝特等^[30]。将此技术运用到中药制剂领域展现了广阔的发展前景和产业扩张潜力,但目前中药纳米混悬给药系统的研究仍处于起步阶段,因此还有待进一步探索和考证,表1列举了部分中药有效成分或有效部位的纳米混悬给药系统。

4 纳米混悬技术在中药制剂中的发展趋势

4.1 遵从中医药理论研究中中药纳米混悬给药系统

当药物加工为纳米级别时,由于量子的表面效应和尺寸效应,粒子的理化性质和生物学特性可能发生改变^[40]。此外,中药的化学成分十分复杂,同一药物不同成分的作用部位不同,释药机制也不同,因此应结合中医药理论,对中药纳米混悬给药系统的性质、成分和药理机制进行深入研究,充分发挥中药多组分、多靶点、多效应、多途径的作用。

4.2 开展固体纳米晶体内在相互作用的基础研究

目前对固体纳米晶体再分散性能的保护主要是通过经验来筛选最优处方工艺参数,存在盲目性大、重现性差等问题。因此有必要开展内在相互作用的基础研究,如药物、辅料和纳米晶体的自身理化性质、粉体学性质等;纳米混悬剂和纳米晶体再分散后的液体性质等;以及固化方式和工艺参数,试图寻找之间的内在相关性,探索其规律性。

4.3 促进中药纳米混悬给药系统多元化

中药纳米混悬给药系统仅局限于口服给药和皮肤给药(表1),可进一步开发为注射(静脉、鞘内)、肺部、眼部、鼻腔等多种形式的给药系统^[41]。通过控制药物粒子的粒径或进行表面修饰、包衣可实现

表 1 中药有效成分或有效部位的纳米混悬给药系统

Table 1 Nanosuspension drug delivery system of effective components and effective parts of CMM

成分类型	有效成分或部位	稳定剂	干燥方式	剂型	性能	参考文献
黄酮类	黄芩素	聚山梨酯 80	真空干燥	干粉	生物利用度提高 1.37 倍	31
	芦丁	十二烷基硫酸钠 (SDS)	冷冻干燥	片剂	30 min 内体外释放达 70% 以上, 可迅速溶出	32
	黄芩苷	泊洛沙姆 188 (P188)、SDS	流化床喷雾干燥	微丸	相比原料药及物理混合物生物利用度均显著提高 ($P < 0.01$)	18
	葛根总黄酮	P188、羟丙甲纤维素 (HPMC)	冷冻干燥	冻干粉	冻干粉 4 种有效成分的溶出速率显著高于其物理混合物	17
	金丝桃苷	SDS、聚维酮 (PVP)	冷冻干燥	冻干粉	溶出速率和溶解度显著高于金丝桃苷物理混合物	27
萜类	槲皮素	P188、卵磷脂	冷冻干燥	冻干粉	溶解度提高近 70 倍, 生物利用度提高 1.5 倍	33
	冬凌草甲素	P188、卵磷脂	冷冻干燥	冻干粉	5 min 内体外释放 90%, 生物利用度提高近 2 倍	34
	灵芝三萜	聚山梨酯 80、P188	—	凝胶剂	能够增加药物的皮肤滞留量, 提高药物在皮肤局部的生物利用度	4
脂素类	齐墩果酸	大豆卵磷脂、P188	冷冻干燥	冻干粉	纳晶溶解度提高 6 倍, 保肝作用显著增强	35
	蓝萼甲素	PLGA-PEG-PLGA	—	液体制剂	NS 的抑瘤作用较原药提高 1 倍	6
	波棱瓜子总木脂素	PVP-K30、SDS	冷冻干燥	胶囊剂	提高了超氧化物歧化酶 (SOD) 活性, 保肝作用显著优于肝能滴丸	36
酚类	波棱甲素	PVP-K30、SDS	—	膜剂	5 min 时药物体外释放度为 $(76.08 \pm 3.79) \%$	37
	姜黄素	PVP-K30	—	液体制剂	改变体内药动学过程, 显著提高口服生物利用度	5
生物碱类	棉酚	聚山梨酯 80、BSA	冷冻干燥	冻干粉	水溶性和体外释药较原料药显著改善, 能以被动扩散形式被小肠吸收	38
	吴茱萸次碱	脱氧胆酸钠、P188、聚山梨酯 80	—	液体制剂	溶出速率较原料药显著提高, 粒径从 1 000 nm 减少至 200 nm, 吸收总量提高 9 倍	39
皂苷类	原人参二醇	牛血清白蛋白 V	—	液体制剂	K_a 与 P_{eff} 均大于原人参二醇原料药 ($P < 0.05$)	2

靶向给药, 如主动或被动靶向于脑、肝、肺、肠等组织, 增加靶向部位的药物浓度^[41-42]。此外, 在纳米粒子表层自组装高分子纳米涂层, 可以达到缓释、控释的作用^[43]。

4.4 综合评价中药纳米混悬给药系统

中药纳米混悬给药系统评价主要停滞在物质表征和体外溶出度 2 个方面, 内容略显单一且不完善。应结合体内研究, 研究体内外的相关性, 并建立生物安全性评价体系, 统一标准性研究方法, 多方面评价中药纳米混悬给药系统。

5 结语

中药是我国拥有几千年发展历史的国粹, 在防病治病方面发挥着积极的作用。但中药制剂综合技术水平相对落后, 影响了其临床开发应用与推广, 纳米混悬技术的介入, 利用纳米载药系统的优势, 为纳米中药的发展奠定了基础。

目前, 应加强中药纳米混悬给药系统的基础研

究, 形成多方面综合评价体系, 建立一套符合中医药特点的质量标准, 为纳米中药的推广和产业化提供技术支撑, 进而推动整个中药制剂领域的革新与发展, 促进中药形成一套标准化、工程化、规模化的新产业模式, 最终实现中药现代化和国际化。

参考文献

- [1] 岳鹏飞, 王 勇, 万 晶, 等. 固体纳米晶体给药系统构建方法的研究进展 [J]. 药学学报, 2012, 47(9): 1120-1127.
- [2] 李之韬, 王向涛, 郑 欢, 等. 原人参二醇纳米混悬剂的大鼠在体肠吸收研究 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(2): 175-179.
- [3] 王懿睿, 杜 光. 难溶性药物纳米混悬剂制备工艺及其应用 [J]. 中国医院药学杂志, 2008, 27(11): 1573-1576.
- [4] 沈成英, 中宝德, 徐平华, 等. 灵芝三萜纳米混悬凝胶剂的制备及其体外透皮研究 [J]. 中草药, 2014, 45(19): 2770-2775.
- [5] 张小飞, 果秋婷. 姜黄素纳米混悬剂的制备及大鼠体

- 内药动学研究 [J]. 中药材, 2015, 38(1): 163-166.
- [6] 李艳红, 张健, 李之韬, 等. 高载药量蓝萼甲素纳米混悬剂的制备及体内外研究 [J]. 中国药学杂志, 2015, 50(7): 606-612.
- [7] 高缘, 江鲲, 李莉, 等. 黄芩素纳米混悬液的生物利用度研究 [J]. 中国药科大学学报, 2011, 42(4): 314-318.
- [8] 张彩云, 袁慧玲, 易加明, 等. 姜黄素纳米混悬剂的制备及体外释放研究 [J]. 中国药学杂志, 2014, 49(21): 1917-1922.
- [9] 钟荣玲, 夏智, 武洁, 等. 姜黄素纳米混悬剂在大鼠体内药代动力学考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(20): 137-139.
- [10] Basniwal R K, Buttar H S, Jain V K, *et al.* Curcumin nanoparticles: preparation, characterization, and antimicrobial study [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(5): 2056-2061.
- [11] Shin M S, Lee Y, Kim H. Method for preparing nanoparticles comprising vitamin K and polyisopropyl-butyl methacrylate-acrylic acid copolymer with supercritical fluid using molecular association theory: US Patent, 20080152715 [P]. 2008-06-26.
- [12] Salazar J, Heinzerling O, Müller R H, *et al.* Process optimization of a novel production method for nanosuspensions using design of experiments (DoE) [J]. *Int J Pharm*, 2011, 420(2): 395-403.
- [13] Kipp J E, Doty M J, Rebbeck C L, *et al.* Compositions of and method for preparing stable particles in a frozen aqueous matrix: US Patent, 7112340 [P]. 2006-09-26.
- [14] 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): 1-9.
- [15] 赵婕, 马秋平, 王思玲, 等. 缬沙坦纳米混悬剂的制备及固化 [J]. 中国药学杂志, 2014, 49(17): 1524-1529.
- [16] 张秋菊, 洪彤彤, 魏世杰, 等. 黄芩苷纳米结晶的制备工艺 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(2): 14-18.
- [17] 王治平, 周群, 樊化, 等. 口服葛根总黄酮纳米混悬液冻干粉的制备及其 4 种有效成分溶出度考察 [J]. 中草药, 2014, 45(5): 635-641.
- [18] 靳世英. 难溶性中药有效成分 (黄芩苷) 纳米混悬剂固体化及其体内外评价研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [19] 郭静静. 基于纳米混悬技术的中药难溶性有效成分给药系统的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [20] 靳世英, 袁海龙, 靳士晓, 等. 黄芩苷纳米晶体微丸的制备及其药代动力学初步研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(8): 1156-1159.
- [21] Lindfors L, Skantze P, Skantze U, *et al.* Amorphous drug nanosuspensions [J]. *Langmuir*, 2006, 22(3): 906-916.
- [22] Miiller R H, Peters K. Nanosuspensions for the formulation of poorly soluble drugs [J]. *Int J Pharm*, 1998, 160(2): 229-237.
- [23] Yue P F, Li G, Dan J X, *et al.* Study on formability of solid nanosuspensions during solidification II: Novel roles of freezing stress and cryoprotectant property [J]. *Int J Pharm*, 2014, 475(1): 35-48.
- [24] Lee J, Cheng Y. Critical freezing rate in freeze drying nanocrystal dispersions [J]. *J Controlled Release*, 2006, 111(1): 185-192.
- [25] Kumar S, Gokhale R, Burgess D J. Quality by Design approach to spray drying processing of crystalline nanosuspensions [J]. *Int J Pharm*, 2014, 464(1): 234-242.
- [26] Zhang X, Guan J, Ni R, *et al.* Preparation and solidification of redispersible nanosuspensions [J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(7): 2166-2176.
- [27] 武娜, 张利红, 程玲, 等. 金丝桃苷固体纳米晶体的制备及其体外释放研究 [J]. 中草药, 2015, 46(12): 1759-1763.
- [28] 张华, 张良珂, 袁佩, 等. 姜黄素白蛋白纳米混悬剂的制备和体外释药研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(2): 132-135.
- [29] Kim S, Lee J. Effective polymeric dispersants for vacuum, convection and freeze drying of drug nanosuspensions [J]. *Int J Pharm*, 2010, 397(1): 218-224.
- [30] Pu X, Sun J, Li M, *et al.* Formulation of nanosuspensions as a new approach for the delivery of poorly soluble drugs [J]. *Curr Nanosci*, 2009, 5(4): 417-427.
- [31] Zhang J, Lv H, Jiang K, *et al.* Enhanced bioavailability after oral and pulmonary administration of baicalein nanocrystal [J]. *Int J Pharm*, 2011, 420(1): 180-188.
- [32] Mauludin R, Müller R H, Keck C M. Development of an oral rutin nanocrystal formulation [J]. *Int J Pharm*, 2009, 370(1): 202-209.
- [33] Gao L, Liu G, Wang X, *et al.* Preparation of a chemically stable quercetin formulation using nanosuspension technology [J]. *Int J Pharm*, 2011, 404(1): 231-237.
- [34] Gao L, Zhang D, Chen M, *et al.* Studies on pharmacokinetics and tissue distribution of oridonin nanosuspensions [J]. *Int J Pharm*, 2008, 355(1): 321-327.
- [35] 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.
- [36] 沈刚, 沈成英, 程玲, 等. 波棱瓜子总木脂素纳米

- 混悬剂胶囊的保肝作用评价 [J]. 中国药学杂志, 2015, 50(12): 1038-1042.
- [37] Shen C, Shen B, Xu H, *et al.* Formulation and optimization of a novel oral fast dissolving film containing drug nanoparticles by Box-Behnken design-response surface methodology [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 40(5): 649-656.
- [38] 杨四涛, 唐 辉, 应 雪, 等. 棉酚纳米混悬剂的制备、表征和在体单向灌流肠吸收研究 [J]. 中国药学杂志, 2014, 49(10): 843-848.
- [39] 贺凌云. 吴茱萸次碱纳米混悬剂的构建, 表征及体内评价 [D]. 长沙: 中南大学, 2010.
- [40] 吴 芸, 严国俊, 蔡宝昌. 纳米技术在中药领域的研究进展 [J]. 中草药, 2011, 42(2): 403-408.
- [41] Pawar V K, Singh Y, Meher J G, *et al.* Engineered nanocrystal technology: *in vivo* fate, targeting and applications in drug delivery [J]. *J Controlled Release*, 2014, 183(23): 51-66.
- [42] 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 Deliver Rev*, 2001, 47(1): 3-19.
- [43] Strydom S J, Otto D P, Stieger N, *et al.* Self-assembled macromolecular nanocoatings to stabilize and control drug release from nanoparticles [J]. *Powder Technol*, 2014, 256(2): 470-476.