

## 维甲酸纳米晶体的制备与表征

张斯慧, 吴琼珠, 周建平

(中国药科大学药剂学教研室, 南京 210009)

**[摘要]** 目的:为了提高维甲酸的溶出度和生物利用度,制备了维甲酸纳米晶体。方法:采用高压均质法制备维甲酸纳米晶体并用冷冻干燥法将其固化,以粒径和多分散指数(PI)为考察指标进行处方工艺优化。采用激光粒径分析仪、扫描电镜(SEM)考察其粒子大小及外观形态,X射线衍射(XRD)、差示扫描量热法(DSC)确证其结构,体外溶出试验评价其溶出度。结果:0.4%泊洛沙姆407(F127)为稳定剂,均质压力1500 bar下循环15次,得到平均粒径为283 nm的纳米晶体混悬液。3%微晶纤维素(MCC)为冻干保护剂,将混悬液冷冻干燥后得到的球形维甲酸纳米晶体粉末,其化学结构及晶型维持不变,药物溶出度明显提高。结论:维甲酸纳米晶体制备方法简便,可明显提高维甲酸的溶出度,有望提高维甲酸的生物利用度。

**[关键词]** 维甲酸;高压均质;纳米晶体;冷冻干燥

**[中图分类号]** R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2014)09-1086-06

## Preparation and characteristics of tretinoin nanocrystals

ZHANG Si-hui, WU Qiong-zhu, ZHOU Jian-ping

(Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

**[Abstract]** **Objective:** To prepare a novel tretinoin nanocrystal for increasing the dissolution and bioavailability of tretinoin. **Methods:** Tretinoin nanocrystals were prepared by the method of high pressure homogenization, and then lyophilized. The effect of preparation process was tested with particle size and polydispersity index as indexes. The products were characterized by differential scanning calorimeter (DSC), powder X-ray diffraction (XRD) and scanning electron microscope (SEM). The dissolution rates of the nanocrystals and crude drug were also determined. **Results:** Tretinoin nanocrystals stabilized with 0.4% F127 were homogenized for 15 cycles under the pressure of 1500 bar. Resulted suspension had an average particle size of 283 nm, and was transformed into nanocrystal powder by freeze-drying with 3% MCC as a matrix former. The lyophilized nanocrystals in the spherical shape had the same chemical structure and crystal form as the crystalline tretinoin, but their dissolution rate was significantly enhanced. **Conclusion:** The method to prepare tretinoin nanocrystal is simple and convenient. The fast dissolution rate of tretinoin nanocrystals may improve bioavailability.

**[Key words]** tretinoin; high pressure homogenization; nanocrystal; freeze-drying

越来越多新发现的具有药理活性的化合物存在

水难溶性问题,科学家们不停地寻找提高难溶性药物溶解度的新方法,以便得到较好的口服生物利用度<sup>[1]</sup>。药物纳米晶体(drug nanocrystals)是指通过一定剂型技术将粒径为微米级的药物颗粒,减小到亚微米级(100~1000 nm)甚至毫微米级(1~100 nm),并在稳定剂的作用下稳定存在<sup>[2]</sup>。药物粒径为纳米级别时,因其粒径小、比表面积大,提高了药物的可湿润性、饱和溶解度和溶出速度,从而提高了药物的

**[基金项目]** 国家自然科学基金(Y121039-2)

**[作者简介]** 张斯慧,女,硕士研究生。联系电话:15952051707, E-mail: zhangsihui123@126.com。

**[通讯作者]** 吴琼珠,女,副教授,主要从事药物新剂型与新剂型研究。联系电话:13701458576, E-mail: wqz2008@sina.com。周建平,男,教授,主要从事药物新剂型和新技术研究。联系电话:(025) 83271272, E-mail: zhoujpcpu@126.com。



## 方 法

口服生物利用度<sup>[3-5]</sup>。与其他纳米技术不同的是,药物纳米晶体几乎是纯药物颗粒,仅以少量的表面活性剂或高分子聚合物作为稳定剂稳定其颗粒形态<sup>[6]</sup>。自2001年首个采用纳米晶体技术的免疫抑制剂西罗莫司片(Rapamune<sup>®</sup>)上市以来,纳米晶体技术广受医药界关注并已有多个产品上市。

维甲酸(tretinoin,又称全反式维甲酸)是目前治疗急性早幼粒细胞白血病、骨髓异常增生(白血病前期)的临床首选药物,具有很强的诱导分化肿瘤细胞作用,其抗肿瘤作用的证实被誉为90年代国际抗癌药物的三大发现之一,备受医药界的关注。维甲酸几乎不溶于水,微溶于乙醇或氯仿,属于BCS II型药物,口服生物利用度较低(约50%),限制了其临床应用。

高压均质法因其均质效率高和工艺稳定等优点在纳米制剂的制备中被广泛应用。高压均质过程中,物料被高压泵导入可调缝隙的均质阀,在剪切、撞击和空穴效应下使粒径减小<sup>[7]</sup>,所制得的粒子粒径小、粒度分布窄,效果显著,故本实验以维甲酸为模型药物,采用高压均质法制备维甲酸纳米晶体,以期达到提高维甲酸溶出度,从而提高其生物利用度的目的。

## 材 料

NanoGenizer高压均质机(苏州微流纳代理); Nicomp380 Z3000 激光粒度分析仪(苏州微流纳代理);JSM 7600F 超高分辨热场发射扫描电子显微镜(日本电子株式会社);DSC 204差式扫描热分析仪(德国 Netach 公司);X 射线粉末衍射仪(德国 Karlsruhe 公司);ZRS 6 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂);UV 752W 型紫外可见分光光度计(上海元析仪器有限公司);XHF D 高速分散器(宁波新芝生物科技股份有限公司);FD 2A 冷冻干燥机(北京博医康实验仪器有限公司)。

维甲酸原料药(武汉远成共创科技有限公司,纯度>98%,批号:20120922)。聚山梨酯-80(Tween-80,南京化学试剂有限公司);泊洛沙姆407(Lutrol<sup>®</sup> F127,德国 BASF 公司);聚乙烯吡咯烷酮(PVP k30,中国医药集团上海化学试剂公司);微晶纤维素(MCC,日本旭化成株式会社);甘露醇(德国 merck 公司);乳糖(德国美剂乐公司);羟丙甲基纤维素(HPMC-E5,卡乐康公司)。

### 1 维甲酸纳米晶体的制备

由于维甲酸的光、热不稳定性,所有操作避光进行,处理过程迅速。

**1.1 维甲酸纳米晶体混悬液的制备** 精密称取维甲酸0.8 g,加入含有适量稳定剂的80 mL纯化水中,高速分散器4 000 r·min<sup>-1</sup>分散3 min得到初混悬液。先将初混悬液在300 bar下均质2次,再于1 500 bar下均质15次,均质过程中冰浴控温,得到维甲酸纳米晶体混悬液。

**1.2 维甲酸纳米晶体冻干粉的制备** 取均质所得的维甲酸纳米晶体混悬液2 mL于10 mL西林瓶中,加入适量冻干保护剂后,振摇,混合均匀。于-78℃预冻4 h,迅速移入冷冻干燥机中,冷冻干燥60 h。

### 2 处方工艺的筛选

**2.1 稳定剂种类和用量** 分别选择浓度0.2%的F127, Tween-80, PVP k30, HPMC, 以及不同浓度的F127(0.2%, 0.4%, 0.6%)为稳定剂,依法制备纳米晶体混悬液,以纳米晶体粒径和PI值为考察指标进行处方筛选。

**2.2 高压均质压力** 在不同的均质压力下(500, 1 000, 1 500, 2 000 bar)将初混悬液均质15次,以纳米晶体粒径和PI值为考察指标进行工艺筛选。

**2.3 高压均质循环次数** 固定均质压力1 500 bar,将初混悬液均质不同循环次数(1, 5, 10, 15, 20次),以纳米晶体粒径和PI值为考察指标进行工艺筛选。

**2.4 冷冻干燥工艺** 分别选择不同种类(甘露醇, PVP k30, MCC, 乳糖)和不同用量(3%, 6%, 9%)的冻干保护剂,以冻干粉的外观性状、再分散粒径及PI值、溶出度为考察指标,进行冷冻干燥工艺的筛选。

**2.5 处方工艺验证** 按最终确定的处方及工艺制备3批样品进行处方工艺验证。

### 3 维甲酸纳米晶体的表征

**3.1 纳米晶体的粒径与形态** 激光粒度分析仪测定纳米晶体的粒径及PI值,扫描电镜下观察形态。

**3.2 差示扫描热分析(DSC)** 取维甲酸原料药、纳米晶体粉末和物理混合物粉末于坩埚中,空白铝坩埚为对照,以10℃·min<sup>-1</sup>的速率从40℃升温至220℃进行DSC分析。

**3.3 X射线粉末衍射(XRD)** 对维甲酸原料药、纳米晶体粉末、物理混合物粉末进行X射线粉末衍

射分析  $2\theta$  扫描范围从  $3^\circ$  至  $40^\circ$ , 采样宽度  $0.02^\circ$ , 扫描速度  $4^\circ \cdot \text{min}^{-1}$ , 电压  $40 \text{ kV}$ , 电流  $40 \text{ mA}$ 。

#### 4 溶出度的测定

**4.1 标准曲线的制备** 精密称取维甲酸  $10 \text{ mg}$ , 置于  $100 \text{ mL}$  棕色量瓶中, 用甲醇溶解并稀释至刻度, 配制成浓度为  $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的储备液。精密量取储备液  $0.5, 1, 1.3, 1.5, 2, 2.5 \text{ mL}$  置  $50 \text{ mL}$  量瓶中, 加溶出介质稀释成浓度为  $1, 2, 2.6, 3, 4, 5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的溶液, 照紫外分光光度法, 以溶出介质为空白, 在波长  $345 \text{ nm}$  处测定吸光度。以药物浓度 ( $C$ ,  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 对吸光度 ( $A$ ) 进行线性回归, 得标准曲线方程  $C = 8.3548A - 0.1257$ ,  $R^2 = 0.9997$ , 说明维甲酸浓度在  $1 \sim 5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  范围内与吸光度呈良好的线性关系。

**4.2 溶出度的测定** 取维甲酸原料药 (过  $80$  目筛)、纳米晶体粉末、物理混合物各  $6$  份, 每份相当于维甲酸  $10 \text{ mg}$ , 置于溶出杯中, 按照《中华人民共和国药典》2010 版二部附录 X C 第二法溶出度测定法, 以 Tween-80-水 ( $7 \rightarrow 1000$ ) 为溶出介质, 体积  $900 \text{ mL}$ , 转速为  $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 温度  $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ , 依法操作, 分别于  $5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 \text{ min}$  定时取样  $5 \text{ mL}$ ,  $0.45 \mu\text{m}$  微孔滤膜过滤, 同时补充等量  $37^\circ\text{C}$  溶出介质。续滤液用溶出介质稀释适当倍数, 摇匀, 照紫外分光光度法, 在  $345 \text{ nm}$  处测定吸光度, 代入标准曲线中计算累积溶出百分率。

### 结果与讨论

#### 1 维甲酸纳米晶体的处方工艺筛选

**1.1 稳定剂种类和用量的选择** 制备纳米晶体时需加入稳定剂, 常用的有表面活性剂或亲水性聚合物。表面活性剂如 Tween-80, 十二烷基硫酸钠, poloxamer 188 等; 亲水性聚合物如 HPMC, PVP, HPC, PVA 等, 通过空间立体作用, 阻碍药物分子间的聚集。与聚合物相比, 表面活性剂具有较高的动能, 可产生可逆吸附。

分别以  $0.2\%$  的 F127, Tween-80, PVP k30, HPMC 为稳定剂, 制备维甲酸纳米晶体混悬液。从图 1 可看出, 各组的 PI 值相差不大, 通过比较粒径大小, 可知不同种类稳定剂的稳定效果:  $\text{F127} > \text{Tween-80} > \text{PVP k30} > \text{HPMC}$ 。选择不同浓度的 F127 ( $0.2\%, 0.4\%, 0.6\%$ ) 为稳定剂, 由图 2 可知, 当 F127 浓度为  $0.4\%$  时, 维甲酸纳米晶体的粒径最小, 而浓度对 PI 值几乎没有影响。最终, 确定以

$0.4\%$  F127 作为稳定剂。

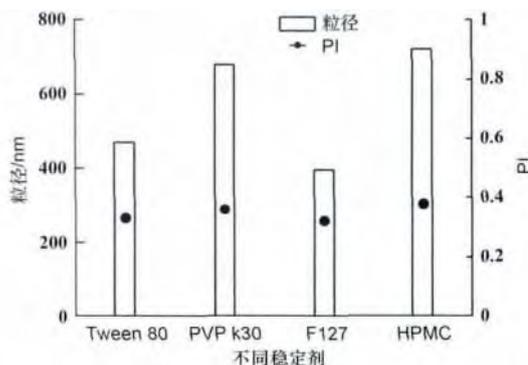


图 1 不同种类的稳定剂对粒径和 PI 影响

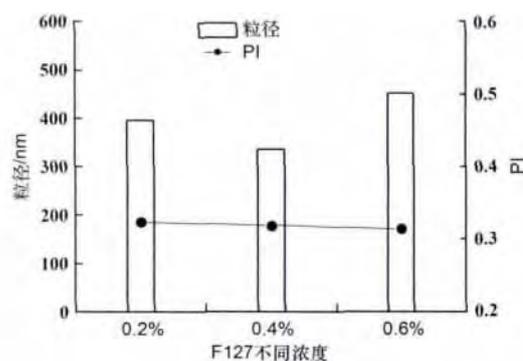


图 2 不同浓度 F127 对粒径和 PI 影响

**1.2 均质压力的影响** 不同均质压力下将初混悬液均质  $15$  次, 由图 3 可知, 在其他条件相同的情况下, 随着均质压力的增大, 纳米晶体的粒径和 PI 值逐渐减小。但  $1500 \text{ bar}$  后再增大均质压力, 粒径和 PI 值减小程度均不大。这是由于在均质过程中, 晶体结构越来越完美, 把晶体碾碎所需的剪切力和能量呈指数增长<sup>[8]</sup>。高压下对仪器损耗较大, 同时从能源节约角度考虑, 本实验均质压力采用  $1500 \text{ bar}$ 。

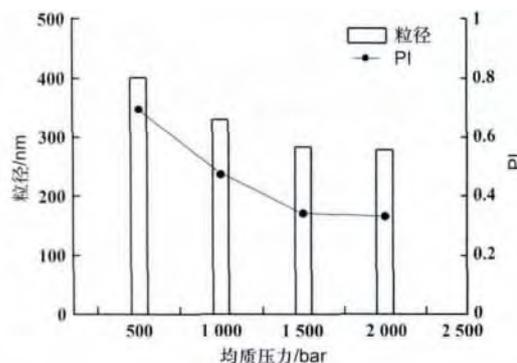


图 3 均质压力对粒径和 PI 的影响

**1.3 均质循环次数的影响** 将初混悬液在 1 500 bar 下均质不同循环次数 结果如图 4 所示。结果表明, 随着均质循环次数的增加, 维甲酸纳米晶体的粒径逐渐减小。但 15 次以后, 再增加循环次数, 对粒径影响不显著。PI 值则是随着循环次数的增加先减小, 后略又上升, 最后再下降。这一现象表明, 在均质过程中, 一些粒子发生可逆聚集后又重新分散。PI 值上升原因, 可能是进一步均质的能量并没有用于粒子粒径的减小而是增加了粒子的动能, 使粒子运动加速, 粒子间发生聚集<sup>[9]</sup>。15~20 次循环, PI 值保持稳定, 说明此时混悬液中已没有粒径较大的粒子存在。本实验最终采用均质 15 次循环。

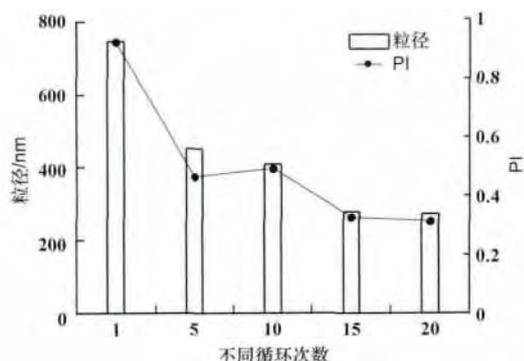


图 4 均质循环次数对粒径和 PI 的影响

## 2 维甲酸纳米晶体冷冻干燥工艺的筛选

**2.1 冻干保护剂种类的选择** 虽然在制备过程中加入了稳定剂, 但是纳米晶体混悬液仍然属于热力学不稳定系统, 在储存过程中会发生晶体的长大和粒子的聚集。一般采用冷冻干燥、喷雾干燥法等将纳米混悬液转化成固体剂型, 提高长期稳定性和患者顺应性<sup>[10]</sup>, 而干燥过程中不可避免会使纳米粒子的粒径和分散性增大<sup>[11]</sup>, 通过添加冻干保护剂填充水分除去后粒子间的空隙<sup>[12]</sup>, 阻碍干燥过程中粒子间的聚集。

分别以 6% 甘露醇, PVP k30, MCC, 乳糖为冻干保护剂, 制备维甲酸纳米晶体冻干粉。结果表明, 加入甘露醇的冻干粉表面平整, 呈饼状, 形态美观, 色泽均匀, 再分散性较好。加入 MCC 的冻干粉呈疏松状态, 轻摇即散, 色泽均匀, 再分散性较好。而加入 PVP k30、乳糖的冻干粉产生皱缩现象, 再分散性也不理想。初步确定以甘露醇和 MCC 为冻干保护剂, 并进行下一步筛选。

**2.2 冻干保护剂种类和用量对再分散粒径和 PI 值的影响** 分别以 3%、6%、9% 的甘露醇和 MCC 为冻干保护剂。取制备的纳米晶体冻干粉适量分散于水中, 测定其粒径与 PI 值并与冻干前的纳米晶体混悬液相比较。由表 1 可知, 冻干保护剂的加入能有效防止冷冻干燥过程中粒子间聚集引起的粒径增大, 且冻干保护剂用量增加, 粒径增大程度减小。由于 MCC 本身粒径较大(粒径范围在 10~30 μm) 又不溶于水, 纳米晶体冻干粉复溶后其含有的 MCC 会影响激光粒度仪(测定 nm 级)对粒径的测定。因此将复溶后的混悬液先在 10 000 r·min<sup>-1</sup> 下离心 5 min, 取上层液体测定粒径和 PI 值。由于离心的预处理使大颗粒下沉, 因此以 MCC 为冻干保护剂的冻干粉复溶后的粒径小于冻干前。

表 1 冻干保护剂对粒径和 PI 的影响

处方	粒径/nm	PI
冻干前	282.8	0.288
未加冻干保护剂冻干后	894.3	0.524
3% 甘露醇冻干后	505.5	0.328
6% 甘露醇冻干后	452.7	0.335
9% 甘露醇冻干后	382.8	0.304
3% MCC 冻干后	266.9	0.223
6% MCC 冻干后	221.5	0.245
9% MCC 冻干后	189.9	0.214

**2.3 冻干保护剂种类和用量对体外溶出的影响** 对以 3%、6%、9% 甘露醇和 MCC 为冻干保护剂制备的纳米晶体冻干粉进行溶出度考察。结果表明, 60 min 时维甲酸原料药溶出度为 14.45%, 而物理混合物(MCC, F127, 原料药和甘露醇, F127, 原料药)在 60 min 的溶出度分别为 29.62% 和 30.41%, 其溶出度提高原因可能是表面活性剂 F127 对维甲酸的增溶作用。以甘露醇为冻干保护剂, 其用量增加, 纳米晶体溶出度提高, 9% 甘露醇时 60 min 溶出度为 92.80%。以 MCC 为冻干保护剂, 其用量增加, 纳米晶体溶出度反而降低, 3% MCC 时 60 min 溶出度为 99.51%。根据 Noyes-Whitney 方程可知, 药物纳米晶体显著提高了药物的比表面积, 使溶出度提高。由于 MCC 水不溶性, 能在整个冷冻干燥过程中自始至终起到阻碍粒子间聚结的作用<sup>[10]</sup>, 减小粒子间聚集防止粒子增大效果比甘露醇好; 但加多量后反而会会影响药物的溶出。

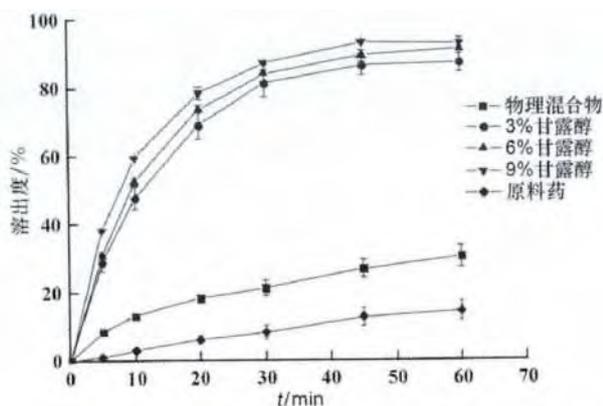


图5 不同甘露醇用量为冻干保护剂对溶出的影响

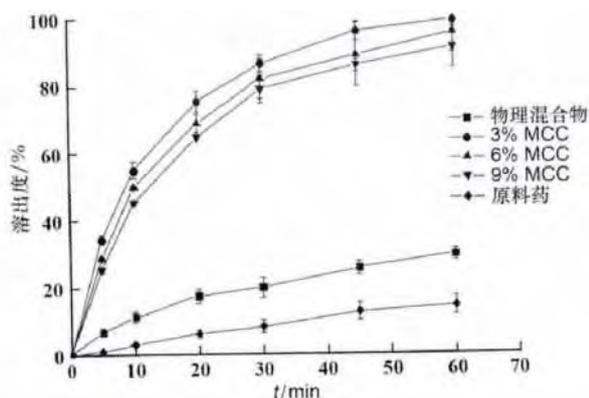


图6 不同MCC用量为冻干保护剂对溶出的影响

2.4 处方工艺的确定与验证 最终确定维甲酸纳米晶体的处方工艺为:0.4% F127 为稳定剂,均质压力1500 bar 下循环15次得到纳米晶体混悬液,以3% MCC 为冻干保护剂,经冷冻干燥固化成维甲酸纳米晶体粉末。以确定的处方工艺制备3批样品,对维甲酸纳米晶体进行表征。

### 3 维甲酸纳米晶体的表征

3.1 纳米晶体的粒径与形态观察 扫描电镜下观察维甲酸原料药(图7a)为长柱状,粒径分布宽,颗粒大小在20~100 μm 不等。维甲酸纳米晶体混悬液(平均粒径281.2 nm,PI值0.284)经冷冻干燥后呈淡黄色粉末。由图7b可知为圆形颗粒,粒径分布均匀,粒径范围为200~400 nm。由于冻干保护剂MCC不溶于水,且粒径大(10~30 μm)冻干前后不发生形态变化,图7b正中片状大颗粒即为MCC。由于普通扫描电镜分辨率不够,因此在场发射扫描电镜下观察纳米晶体粉末(图7b),在普通扫描电镜下观察原料药(图7a)。

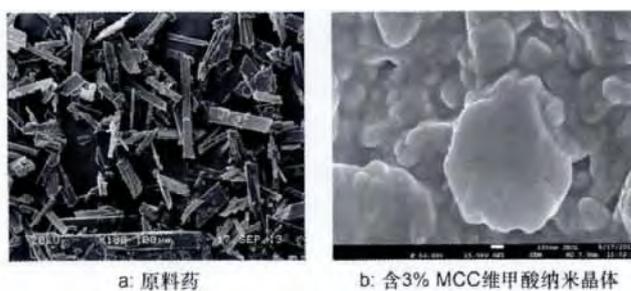
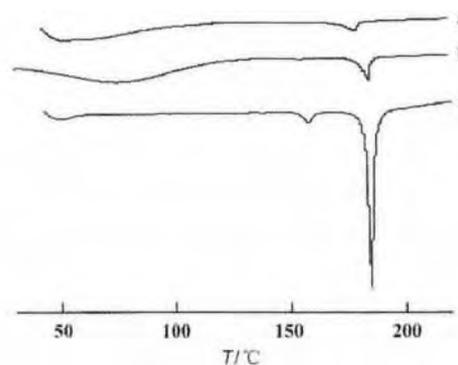


图7 维甲酸纳米晶体SEM图

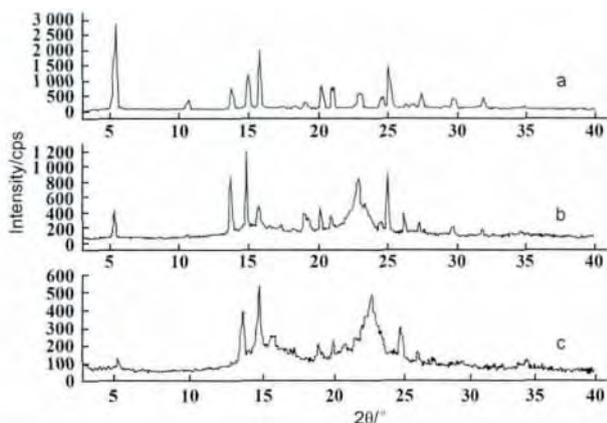
3.2 DSC 维甲酸原料药、纳米晶体粉末和物理混合物(原辅料等同于制备纳米晶体比例,稍加研磨混合)的DSC图见图8,三者均在180℃附近出现特征吸收峰,为维甲酸的熔融峰,原料药(图8c)在熔融峰左侧的小吸收峰为原料药中的杂质,说明原料纯度不够高。图8a和图8b在53℃附近出现的较宽吸收峰为稳定剂F127的熔融峰。由此推断,维甲酸纳米晶体中药物的结构没有变化。



a: 纳米晶体 b: 物理混合物 c: 原料药

图8 DSC图

3.3 X射线粉末衍射 维甲酸原料药(a)、物理混合物(b)及纳米晶体粉末(c)的X射线粉末衍射结果如图9所示。由图可见,原料药主要衍射峰在纳米晶体和物理混合物图谱中相应存在,纳米晶体和物理混合物的晶体衍射峰位置基本一致。物理混合物中含有的MCC<sup>[13]</sup>,F127<sup>[14]</sup>衍射峰与维甲酸衍射峰叠加,造成物理混合物和原料药图谱的差异。相比于原料药,纳米晶体的一些衍射峰强度有所减弱,表明纳米晶体结晶度降低和颗粒粒径减小<sup>[15]</sup>。



a:原料药;b:物理混合物;c:纳米晶体

图9 X-射线衍射图

#### 4 纳米晶体溶出度的测定

由图10可知,60 min时维甲酸纳米晶体3批样品溶出度均达到90%以上,远高于原料药的14.45%和物理混合物的29.61%。

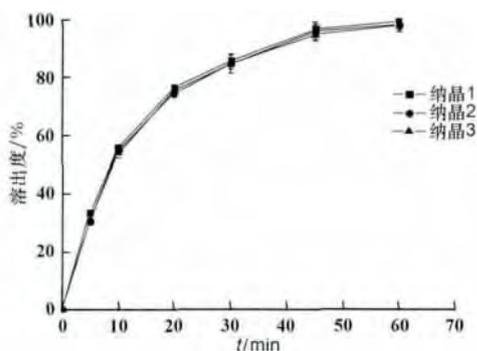


图10 维甲酸纳米晶体3批样品溶出度

## 结 论

本实验采用高压均质法,对均质压力和均质循环次数进行筛选,通过不同稳定剂和不同稳定剂浓度的选择,确定以0.4% F127为稳定剂,在1500 bar下循环均质15次制备维甲酸纳米晶体混悬液。在混悬液中加入3% MCC作为冻干保护剂,经冷冻干燥后得到维甲酸纳米晶体粉末。从SEM图中可看出,纳米晶体粉末颗粒分布均匀,粒径范围为200~400 nm。经DSC和X射线粉末衍射测定分析,经过高压均质及冷冻干燥处理后,维甲酸的化学结构和晶型并未发生变化。溶出试验中,维甲酸纳米晶体的溶出度远高于物理混合物和原料药,表明粒径的显著减小大大增加了维甲酸的溶出速率。

## [参 考 文 献]

- [1] VAN EERDENBRUGH B, VAN DENMOOTER G, AUGUSTIJNS P. Top-down production of drug nanocrystals: Nanosuspension stabilization, miniaturization and transformation into solid products [J]. *Int J Pharm* 2008, 364(1):64-75.
- [2] MÜLLER RH, KECK CM. Twenty years of drug nanocrystals: Where are we and where do we go? [J]. *Eur J Pharm Biopharm* 2012, 80(1):1-3.
- [3] RABINOW BE. Nanosuspensions in drug delivery [J]. *Nat Rev Drug Discov* 2004, 3(9):785-796.
- [4] JINNO J, KAMADA N, MIYAKE M, et al. Effect of particle size reduction on dissolution and oral absorption of a poorly water-soluble drug, cilostazol, in beagle dogs [J]. *J Control Release* 2006, 111(1-2):56-64.
- [5] HANAFY A, SPAHN-LANGGUTH H, VERGNAULT G, et al. Pharmacokinetic evaluation of oral fenofibrate nanosuspensions and SLN in comparison to conventional suspensions of micronized drug [J]. *Adv Drug Deliv Rev* 2007, 59(6):419-426.
- [6] MÜLLER RH, GOHLA S, KECK CM. State of the art of nanocrystals-Special features, production, nanotoxicology aspects and intracellular delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm* 2011, 78(1):1-9.
- [7] DUMAY E, CHEVALIER-LUCIA D, PICART-PALMADE L, et al. Technological aspects and potential applications of (ultra) high pressure homogenisation [J]. *Trends Food Sci Tech*, 2013, 31(1):13-26.
- [8] KECK CM, MÜLLER RH. Drug nanocrystals of poorly soluble drugs produced by high pressure homogenisation [J]. *Eur J Pharm Biopharm* 2006, 62(1):3-16.
- [9] KAKRAN M, SHEGOKAR R, SAHOO NG, et al. Fabrication of quercetin nanocrystals: Comparison of different methods [J]. *Eur J Pharm Biopharm* 2012, 80(1):113-121.
- [10] VAN EERDENBRUGH B, VERCRUYSSSE S, MARTENS JA, 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.
- [11] VAN EERDENBRUGH B, FROYEN 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 Biopharm* 2008, 35(1-2):127-135.
- [12] KIM S, LEE J. Effective polymeric dispersants for vacuum convection and freeze drying of drug nanosuspensions [J]. *Int J Pharm* 2010, 397(1-2):218-224.
- [13] 温瑾, 郑轴, 廖锦来, 等. 利用海带渣制备药用辅料微晶纤维素的研究 [J]. *中国海洋药物杂志* 2012, 31(1):15-19.
- [14] GÜLSÜN T, BUDAK Ç, VURAL İ, et al. Preparation and characterization of nimesulide containing nanocrystal formulations [J]. *Pharm Dev Technol* 2013, 18(3):653-659.
- [15] ZHANG ZB, SHEN ZG, WANG JX, et al. Nanonization of megestrol acetate by liquid precipitation [J]. *Ind Eng Chem Res* 2009, 48(18):8493-8499.

编辑:周卓/接受日期:2014-03-20