

综述与专论

注射纳米混悬剂制备及表征的研究进展

顾 艳, 何 军*, 卞 玮, 杨亚妮, 倪美萍

(中国医药工业研究总院药物制剂国家工程研究中心, 上海 201203)

摘要: 将难溶性药物制成纳米混悬剂可提高其溶解度和溶出度。纳米混悬剂能以不同途径给药。其中, 由于纳米混悬剂载药量高、给药体积小, 因此可减轻不良反应和注射部位疼痛。本文归纳了注射纳米混悬剂的制备方法及其表征指标。制备方法主要包括介质研磨、高压均质等由大颗粒裂解成小颗粒的类型, 沉淀法、乳化法等由小颗粒聚集成大颗粒的类型, 以及两种类型方法的联合应用。此外, 简述了处方中稳定剂种类和浓度的影响。

关键词: 难溶性药物; 纳米混悬剂; 注射给药; 制备; 表征; 稳定性; 综述

中图分类号: R944.9 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2016)04-0471-07

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2016.04.024

Research Progress of Preparation and Characterization of Nanosuspensions for Injection

GU Yan, HE Jun*, BIAN Wei, YANG Yani, NI Meiping

(National Pharmaceutical Engineering and Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203)

ABSTRACT: Nanosuspension technology can be used to enhance the solubility and dissolution of poorly soluble drugs. And nanosuspensions can be administered via various routes. Adverse reactions and injection site pain of the nanosuspensions for injection can be reduced due to its high drug loading and small dose volume. This paper describes the preparation methods and characterization of the nanosuspensions for injection. The “top-down” technology (such as milling method and high pressure homogenization) and “bottom-up” technology (such as precipitation, emulsification, etc.) as well as the combination of these two technologies are reviewed. Moreover, the effects of type and concentration of stabilizers in nanosuspensions are briefly introduced.

Key Words: poorly soluble drug; nanosuspension; injection administration; preparation method; characterization; stability; review

当前, 市售药物中近 40% 属难溶性药物, 在研药物中该比例更高达 70% ~ 90%。因溶解性差, 限制了药物制剂的开发与临床应用, 阻碍了具有药理活性的新化合物的筛选。为提高难溶性药物的溶解度和溶出速度, 常规办法有: 共溶剂增

溶、环糊精包合技术、固体分散技术、脂质纳米载体系统或微粉化等^[1-4]。但这些方法均有其局限性, 如共溶剂可能会引发毒性反应, 环糊精包合物对药物分子大小和形状有特殊要求, 脂质纳米载体系统物理稳定性差、包封率低, 微粉化只能加快药物溶出速率而无法提高溶解度等^[5]。而将微粉化药物进一步破碎得到的纳米级颗粒制成纳米混悬剂(nanosuspensions), 则可同时提高药物的溶解度和溶出速度。

该剂型适用范围广, 可通过注射、口服、眼部、肺部等途径给药。若用于注射给药, 因载药量高, 给药体积小, 尤其适用于小体积给药的肌肉、皮内、

收稿日期: 2015-11-02

作者简介: 顾 艳(1989—), 女, 硕士, 从事可注射难溶性药物微粒给药系统的研究。

Tel: 021-20572000×3076

E-mail: yan.gu100@163.com

通信联系人: 何 军(1976—), 男, 博士, 研究员, 从事可注射难溶性药物微粒给药系统的研究。

Tel: 021-20572000×3074

E-mail: chinaynhe@163.com

皮下注射；减少共溶剂的使用也避免了剂型体积增加和过敏反应的发生，减轻注射部位的疼痛感。与药物纳米载体系统相比，纳米混悬剂不含基质材料，降低了大量辅料引起的毒性^[6]。口服给药时，由于药物粒径小，溶解度和溶出度增大，颗粒生物黏附性提高，降低了食物对药物吸收的影响，提高了难溶性药物的口服生物利用度^[7,8]。眼部给药时可降低颗粒对眼部的刺激性，生物黏附作用亦可增加药物眼部吸收^[9]。通过肺部途径给药可进入肺泡深处，大大减少了药物在上呼吸道内的沉积，增大药物在肺组织中的浓度^[10]。本文主要综述了注射纳米混悬剂的制备方法和表征的研究进展。

1 注射纳米混悬剂的特点

药物纳米混悬剂是以表面活性剂为稳定剂的“纯药物”纳米级别的稳定的胶体分散体系，药物粒径通常在 10 ~ 1 000 nm。

注射纳米混悬剂相较于口服制剂具有以下优点：起效迅速，生物利用度高；避免首过效应；

可局部定位，降低药物的全身毒性；可减少给药次数，提高患者顺应性；维持血药浓度平稳，避免峰谷现象造成的不良反应^[11]。常用的给药途径有静脉、皮下、皮内或肌肉注射。当药物粒径较小（通常 <200 nm）或自身溶解度相对较高时，静脉注射后药物可快速在血液中溶解，产生与溶液剂相似的体内药动学行为和组织分布特征，且不会因局部药物浓度过高而引起毒性反应。经静脉注射后，若药物颗粒未立即溶解，则会被视为外界异物而被巨噬细胞吞噬，蓄积在富含巨噬细胞的器官或组织中，如肝、脾和肺等，形成贮库，药物进入细胞溶酶体内后，可在较低的 pH 值条件下溶出，游离的亲脂性药物可穿过溶酶体膜进入胞质，再随药物浓度梯度，扩散释放到细胞外，显著延长 $t_{1/2}$ ，并降低 c_{max} ，适用于那些高血药浓度会引起不良反应，但有效性又受 AUC 控制的药物^[12]。当药物粒径相对较大或溶解度很低的时，采用皮下、皮内或肌肉注射，可在注射部位形成药物贮库，延长作用时间^[13]。

姜黄素二癸酸酯是姜黄素的前体药物，能在体内酶解成具有活性的姜黄素而发挥药效。魏晓兰等采用介质研磨法制备了姜黄素二癸酸酯纳米混悬注射剂，通过考察投料比、转速和研磨小球质量等参

数对粒径的影响，优化了工艺参数，制得的纳米混悬剂平均粒径为 500 nm。体内试验结果显示，该制剂肌肉注射后至少可在注射部位缓释 15 d，解决了由于姜黄素稳定性差和体内代谢快等原因给制剂开发带来的困难^[14]。

2 注射纳米混悬剂的制备方法

注射用药物纳米混悬剂的制备方法主要分为两大类。一类是“自上而下”法 (top-down)，是指采用机械力将较大粒径的药物颗粒逐步破碎，由大颗粒裂解成小颗粒，该法主要包括介质研磨法、高压均质法等；另一类是“自下而上”法 (bottom-up)，是指将药物分子组装成大颗粒系统，该法主要包括沉淀法、乳化蒸发法、超临界法，冷冻干燥法等。

2.1 介质研磨法

本法也称为纳米晶体技术 (Nanocrystal[®] 技术，Elan 公司)，需控制的工艺参数包括：药物浓度，稳定剂的种类和用量，研磨的速度和时间^[15]，研磨介质的种类、大小和用量，温度等。

Leng 等采用介质研磨法制备了平均粒径为 $(1\,041 \pm 6)\text{nm}$ (A) 和 $(505 \pm 9)\text{nm}$ (B) 的两种棕榈酸帕潘立酮纳米混悬剂。药动学研究表明，2 种制剂肌肉注射给予 Beagle 犬后均可缓释近 1 个月，A 制剂和 B 制剂的达峰时间为 6 和 10 d，且 A 制剂的 AUC 和 c_{max} 为 B 制剂的 2 倍和 1.8 倍。结果显示，可通过控制药物颗粒粒径达到所需的治疗效果，显然大颗粒比小颗粒的缓释效果更优^[16]。

介质研磨法适用于油水均不溶的药物，易于实现工业化生产，产品粒度分布较窄。但制备过程中研磨介质和容器壁的磨损会引入杂质造成产品污染，此外研磨法耗时长，产品易被微生物污染，而注射用制剂则须严格控制杂质及微生物含量。当前采用高度交联的聚苯乙烯树脂作为研磨介质可有效提高产品的纯度^[17]。

目前市售产品多采用该法制备，如棕榈酸帕潘立酮肌肉注射混悬液以及西罗莫司口服片剂、阿瑞吡坦口服胶囊、甲地孕酮口服混悬液、非诺贝特口服片剂等口服制剂^[18]。

2.2 高压均质法

高压均质法按照作用原理可分为两类：微射流技术和活塞-狭缝均质技术。前者是在高压条件下

将药物混悬液高速喷射进入“Y”型或“Z”型的腔体内,流体在管腔受到碰撞力、剪切力和空穴效应力的共同作用,最终使颗粒粒径减小,适用于软材质的药物,耗能大,不利于规模化生产^[17]。

后者根据分散介质的不同可分为水相均质法(Dissocube™)和非水相均质法(Nanopure®)。先将药物微粉化后制备成粗混悬液,再通过均质机的柱塞泵吸入并加压,在一定压力下通过狭窄的限流缝隙,离开缝隙后,药物溶液因瞬间失压而以极高流速喷出,并撞击在冲击环上,颗粒在空穴力、撞击力和剪切力的共同作用下,粒径减小。该法生产率高且操作简单。市售产品非诺贝特口服片剂(Skypharma公司)采用Dissocubes™技术进行前处理。而Nanopure®适用于对水敏感的药物^[15]。

高压均质法生产周期短,无菌生产技术和高压均质过程对细菌的破碎作用都可避免微生物的污染,适用于制备无菌的纳米混悬注射剂。需控制的工艺参数包括:均质压力、循环次数、温度、药物浓度、稳定剂的种类和用量等。

Gao等通过高压均质法制备供静脉注射的姜黄素纳米混悬剂,与其注射用溶液剂相比,注射时的局部刺激性减小,静脉炎和溶血现象的发生率显著降低^[19]。

2.3 纳米沉淀法

纳米沉淀法是将溶解药物的良溶剂溶液(S)以一定流速加入到无法溶解药物的不良溶剂(NS)中,滴加过程中药物溶液过饱和,通过控制制备条件来控制晶核的形成和结晶的生长,最终析出得到纳米级别的药物颗粒。为了避免Ostwald熟化和晶体的过度生长,可在体系中加入稳定剂。需控制的工艺参数包括:药物溶液的浓度、稳定剂的种类及用量、良溶剂与不良溶剂的体积比、搅拌速度和温度^[20,21]。本法制备过程简单,成本低,能耗低,可避免高能量的引入导致药物晶型的改变,可获得完全无定形的药物颗粒。但存在有机溶剂残留问题且稳定性差,不适用于制备注射制剂。

Aditya等以亲水性的 β -乳球蛋白为稳定剂,采用纳米沉淀法制备无定形姜黄素纳米混悬剂,并优化了搅拌速度、温度、超声功率及溶剂与反溶剂的比例等制备条件^[22]。研究表明,提高搅拌速度

可使整个系统快速达到均匀的过饱和状态,成核速率加快且形成更小的颗粒。温度升高,系统黏度降低,溶质分子运动加剧,增大了颗粒间的凝结和聚集几率,同时降低了溶液的过饱和度,使成核速率减慢,导致生成的颗粒较大。超声功率较大时会破坏姜黄素晶体结构,使晶体粒径显著减小且粒度呈单峰分布。溶剂与反溶剂的比例对形成颗粒大小也至关重要,可能是由于溶质扩散距离的增大减缓了晶体的长大,所以反溶剂比例越高,颗粒粒径越小,但当反溶剂比例达到一定值时,粒径不再明显变化。

2.4 乳化法(微乳化法)

乳化法主要包括两种,一种是将药物溶于有机相中,然后再分散于含表面活性剂的水相中得到o/w型乳剂,再通过减压蒸馏或超声破碎等方式使有机溶剂挥发,沉淀出纳米级药物粒子;另一种是用与水部分混溶的溶剂作为分散相,制成乳剂,通过加水稀释,使乳剂内相向外相扩散,析出药物结晶,再通过超速离心或微孔滤膜过滤进行分离。需控制的工艺参数包括:乳化剂的种类和用量、相体积比、搅拌速度和溶剂除去速度等。本法能耗低,制备过程简单,可通过控制乳滴大小来控制颗粒粒径,但表面活性剂或稳定剂用量大,存在有机溶剂残留问题^[24],易导致注射部位刺激性或产生毒性反应。

水飞蓟宾(SLB)水溶性极差,口服生物利用度低。汪巍等采用乳化法制备其静脉注射用纳米混悬剂,并以SLB溶液剂为参照,进行大鼠药动学评价试验。两种剂型的AUC为 (57.12 ± 3.20) 和 $(34.92 \pm 0.98) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$,消除半衰期($t_{1/2}$)为 (6.14 ± 0.42) 和 $(3.05 \pm 0.06) \text{h}$,可见注射用纳米混悬剂提高了姜黄素的AUC和 $t_{1/2}$,在体内表现出缓释效果^[23]。

2.5 超临界流体技术

主要包括超临界流体快速膨胀(RESS)、超临界流体快速膨胀(RESOLV)和超临界反溶剂(SAS)^[20]。需控制的工艺参数包括:超临界流体和溶剂的种类、温度和压力等。本法操作过程温度低,适用于热敏感药物,但生产成本低。由于一些溶剂具有毒性和组织刺激性,所以使用受限,故最常采用二氧化碳作超临界流体,但多数药物在超临界流体中溶解度极小。

Pathak等采用RESOLV技术,以 CO_2 作超临

界流体, 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) 为稳定剂, 制备了稳定的高效能抗肿瘤药紫杉醇纳米混悬剂。体外细胞 (人恶性乳腺癌细胞) 试验中比较了该纳米混悬剂与等摩尔浓度的紫杉醇乙醇溶液的抗肿瘤活性。结果表明, 肿瘤细胞停止在 G_2 -M 期的累积数量分别为 70% 和 50%, 可见纳米混悬剂较溶液型注射液的抗肿瘤效果更显著^[25]。

2.6 优化的喷雾冷冻技术

喷雾冷冻技术 (spray freezing into liquid process, SFL) 是指将药物溶解于含有稳定剂的水或有机溶剂中, 再喷射进入冷冻的液体 (如液氮) 中。当与冷冻的液体接触后, 液滴立即结冰, 再采用冻干步骤去除有机溶剂。需控制的工艺参数包括: 药物溶液的浓度、冷冻速率和有机溶剂的种类。本法适用于对温度敏感的药物分子。通过提高冷冻速率或使用凝固点高的溶剂来提升冷冻速率, 可获得多孔性、无定形的纳米级颗粒, 因而具有更高的饱和溶解度和溶出速度^[20], 适用于制备速释注射纳米混悬剂。

Hu 等通过将达那唑溶于有机溶剂中再采用 SFL 制得平均粒径约 100 nm 的多孔无定形粉末, 极大提高了药物的溶出效率。溶出试验中与微米级的达那唑粉末比较, 2 min 内 SFL 制备的达那唑粉末溶出率为 95%, 而微米级粉末溶出率仅为 30%^[26]。

2.7 低能和高能过程的联用

Baxter 公司开发的 Nanoedge 技术, 是沉淀法和高压均质法的联用技术。先采用沉淀法制备混悬液, 再经过高能量的高压均质过程, 使颗粒粒径进一步降低。Chen 等采用沉淀法和微射流高压均质法联用制备贝沙罗丁纳米混悬剂, 有效提高了药物的饱和溶解度和溶出速度, 并获得最佳的药物晶体^[27]。沉淀法产生的针状晶体粒子易碎, 通过高压均质法可进一步降低粒子的多分散性和平均粒径, 从而提高制剂的物理稳定性, 这种“自下而上”法和“自上而下”法的联用更是充分发挥了上述两种技术的优势。李林穗等采用沉淀-高压均质技术制得平均粒径为 (184 ± 80) nm 的多西他赛纳米混悬剂, 体外溶出度是原药的 3 倍以上, 载药量也增加到 5 mg/ml, 适于静脉注射用^[28]。

PharmaSol 公司开发的 SmartCrystal 技术包括

H96 过程和 H42 过程^[8], 分别为冷冻干燥/喷雾干燥与高压均质法的联用^[29]。Gora 等将颌沙坦先经过冷冻干燥后再高压匀质 (即 H96 过程), 得到粒度均一且稳定的纳米混悬剂, 饱和溶解度和溶出度较原料药显著提高, 体内试验中也表现出更高的 $c_{\max}$ 和 AUC^[30]。Salazar 等采用 H42 技术, 得到平均粒径 236 nm 的格列苯脲纳米混悬液, 而单独使用高压均质时的平均粒径为 772 nm, 由此可见喷雾干燥法与高压均质法联用可更有效地减小药物粒径^[31]。

通过联用技术可大大提高减小粒径的效果, 缩短了单一使用研磨法所需的研磨时间或者减少高压均质的循环次数^[32], 可有效减少制备过程中的杂质及微生物污染, 提高注射制剂的安全性。

3 注射纳米混悬剂的表征

3.1 粒径、粒度分布和 ζ 电位

药物颗粒的大小决定了药物的溶出速率及饱和溶解度。药物粒子越小, 表面积越大, 根据 Noyes-Whitney 方程, 药物的溶出速率与表面积成正比, 所以药物颗粒粒径的减小有利于提高药物的溶出速率。在一定条件下, 药物的饱和溶解度常被视为一个常数, 但当药物颗粒粒径减小至 1 μm 以下时, 根据 Ostwald-Freundlich 和 Kelvin 方程, 药物颗粒粒径越小, 饱和溶解度越大^[33]。

粒度分布和 ζ 电位影响制剂的稳定性, 可采用激光粒度/电位分析仪测定。粒度分布常用多分散指数 (PDI) 表示, 一般 PDI 值在 0.1 ~ 0.25 较佳, 粒度分布窄, 颗粒大小均一, PDI 值越大, 说明粒度分布越广, 颗粒大小越不均一。粒度均一时可有效避免 Ostwald 熟化现象, 避免颗粒长大。当体系中同时存在静电斥力和空间稳定作用时, ζ 电位的绝对值在 20 mV 即可维持体系的稳定, 但当体系中只有静电斥力作用时, ζ 电位绝对值须大于 30 mV 才能维持稳定。

3.2 外观与晶型

通过扫描电镜或透射电镜可观察颗粒的形状、大小和均一性。颗粒的形状及大小均一性会影响体系的稳定性和流动性。

同一化学结构的药物, 由于晶型不同, 其理化性质如溶解度、熔点等都会产生差异。在一定条

件下,晶型之间可互相转化,尤其是在纳米混悬剂的贮存过程中,高能量的无定形产品趋向于转化成低能量的晶型产品,会影响药物注射使用的安全性和有效性。确定药物晶型的方法有X射线衍射法(XRD)与差示扫描量热法(DSC)。XRD法可区分晶型和无定形,DSC法可作为XRD法的补充,由熔点区分不同的晶型。

Tu等采用高压均质法制备葛根素的纳米晶体,DSC法测得葛根素原料药的熔点为34.56和207.11,说明原料药处于多晶型状态。而匀质化后,葛根素的XRD图谱中高能衍射峰消失,结合DSC结果得出药物在制备过程中由晶型转变为无定形的结论^[34]。

3.3 饱和溶解度及溶出速度

纳米混悬剂的一个主要优势就是能提高难溶性药物的饱和溶解度和溶出速度。这两项指标直接影响药物注射后在体内的吸收过程,影响药物疗效。

Liu等联合使用沉淀法与微射流匀质法制备难溶性药物联苯双酯的静脉注射用纳米混悬剂(DDB-NSP)。由于粒径减小显著增加了药物的饱和溶解度和溶出速度,在药动学试验中,平均粒径约为208 nm的DDB-NSP的AUC为溶胶剂的17.18倍^[35]。

4 纳米混悬剂的稳定性

稳定性是药物制剂安全性和有效性的保证。注射用纳米混悬剂稳定性问题中影响最大的是物理稳定性,主要表现为颗粒的沉降、聚集、长大和晶型改变。为提高制剂稳定性,通常在制备过程中加入稳定剂。稳定剂主要分为两类,一类是能够提供静电斥力作用的离子型表面活性剂或带电荷的高分子聚合物,如十二烷基硫酸钠;另一类是能提供空间稳定作用的非离子表面活性剂或高分子聚合物,如Tween类、纤维素类、聚维酮类、泊洛沙姆类等。为达到更佳的稳定效果,通常联合使用这两类稳定剂^[36]。但需要注意的是稳定剂的用量对混悬液稳定性的影响也至关重要。如使用表面活性剂类时,需控制浓度在其临界胶束浓度(CMC)以下,以免部分药物被胶束增溶,进入体内稀释后发生药物析出,但同时浓度也不能太低否则无法起到足够的稳定作用;使用高分子聚合物时,需足量以保证高分子能完全覆盖住颗粒表面,避免产生“桥连”作用,

导致颗粒聚集,稳定性下降^[37,38]。稳定剂的种类及浓度不仅影响了体系的稳定性,同时对产品的最终粒径及 ζ 电位也会产生影响^[39]。

Hong等以粒径和 ζ 电位为指标,筛选杨梅酮纳米混悬剂的稳定剂^[40]。试验中使用两类稳定剂:高分子聚合物[羟丙甲纤维素(HPMC) E3、天然水溶性维生素E(TPGS)和羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)]和表面活性剂[大豆磷脂、月桂醇硫酸钠(SLS)、泊洛沙姆188(P188)]。比较结果表明,使用高分子聚合物得到的颗粒粒径更小,而使用表面活性剂时 ζ 电位更高,由此说明制备纳米混悬剂时,颗粒的大小不仅取决于制备过程,还与稳定剂的选择有关。同时,联合使用两种或多种稳定剂,不仅能同时提供空间稳定作用和静电斥力作用,使颗粒粒径有效减小至纳米级别,还能使 ζ 电位调整到一个适宜的值。对比试验表明,使用HP- β -CD和TPGS为混合稳定剂获得的沉淀颗粒粒径较单用HP- β -CD时更均一。此外,以HP- β -CD:TPGS(2:1)为混合稳定剂,并考察了浓度为2%、0.5%和0.05%时的影响。结果显示,稳定剂浓度越高,颗粒粒径越小,但对粒度分布影响不大。

文献报道以粒径、粒度分布、 ζ 电位及药物含量为指标,考察了3批喜树碱纳米混悬液在4℃和室温贮存6个月的稳定性;同时使用扫描电镜观察颗粒形态^[41]。结果显示,4℃下贮存6个月,样品的各项指标变化均较室温贮存时小。

5 小结

采用纳米混悬技术能有效提高难溶性药物的溶解度、溶出度和生物利用度,是药物制剂研发的热点。目前,国内对纳米混悬剂的研究尚处于起步阶段,而国外已有批准上市的注射纳米混悬剂,如:用于治疗乳腺癌的紫杉醇静脉注射剂和抗精神病药棕榈酸帕利哌酮肌肉混悬注射液、阿立哌唑纳米混悬液。此外还有一系列注射纳米混悬剂如Supergen公司的抗肿瘤药白消安(Busulfan)还处于Ⅰ期临床试验阶段、NewBiotics公司的抗肿瘤药thymectacin(Theralux)和Cytokine Pharmasciences公司的肿瘤坏死因子(TNF)- α 抑制剂guanylhyazone(Semapimod)还处于Ⅰ期临床阶段^[24]。

制备的注射纳米混悬剂应确保无菌,常用的灭

菌方法包括： γ 射线灭菌，但需避免药物发生分解。加热灭菌，不适用于熔点低的药物。过滤灭菌，适用于粒径小于微孔滤膜的制剂。无菌操作。目前主要采用的灭菌方法是过滤灭菌和无菌操作。Hu等制备的月桂醇核黄素长效纳米混悬剂，平均粒径约为170 nm，可顺利通过0.22 μ m滤膜，实现过滤除菌^[42]。

今后的研究重点将从提高难溶性药物溶解度及溶出速度跳转到将注射混悬液开发成各种释药系统以达到不同的治疗目的，如通过改变粒径大小来控制药物释放的速度或起到被动靶向作用^[43]；或对纳米混悬颗粒进行表面修饰，实现主动靶向给药，改善药物治疗效果^[44,45]。

制备工艺及制剂的物理稳定是限制注射纳米混悬剂临床应用和工业化生产的因素。因此，筛选出合适的制备工艺并能够达到放大生产的要求；通过优化处方后，获得稳定性好且杂质限量合格的无菌注射用纳米混悬剂是目前需要为之努力的方向。

参考文献：

- [1] Miyako Y, Khalef N, Matsuzaki K, *et al.* Solubility enhancement of hydrophobic compounds by cosolvents: Role of solute hydrophobicity on the solubilization effect [J]. *Int J Pharm*, 2010, **393**(1-2): 48—54.
- [2] Shah M, Shah V, Ghosh A, *et al.* Molecular inclusion complexes of β -cyclodextrin derivatives enhance aqueous solubility and cellular internalization of paclitaxel: preformulation and *in vitro* assessments [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2015, **2**(2): 8—25.
- [3] Vo CL, Park C, Lee BJ. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, **85**(3 Pt B): 799—813.
- [4] Parveen R, Ahmad FJ, Iqbal Z, *et al.* Solid lipid nanoparticles of anticancer drug andrographolide: formulation, *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, **40**(9): 1206—1212.
- [5] 汤丽华, 易涛. 纳米混悬剂研究概况及在药物中的应用 [J]. *药学与临床研究*, 2011, **19**(5): 439—442.
- [6] 黄胜炎. 药物纳米混悬剂释放系统 [J]. *上海医药*, 2005, **26**(10): 464—467.
- [7] Junyaprasert VB, Morakul B. Nanocrystals for enhancement of oral bioavailability of poorly water-soluble drugs [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2015, **10**(1): 13—23.
- [8] Baek IH, Kim JS, Ha ES, *et al.* Dissolution and oral absorption of pranlukast nanosuspensions stabilized by hydroxypropylmethyl cellulose [J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, **67**: 53—57.
- [9] Ali J, Fazil M, Qumbar M, *et al.* Colloidal drug delivery system: amplify the ocular delivery [J]. *Drug Deliv*, 2016, **23**(3): 710—726.
- [10] Zhang Y, Zhang J. Preparation of budesonide nanosuspensions for pulmonary delivery: Characterization, *in vitro* release and *in vivo* lung distribution studies [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2016, **44**(1): 285—289.
- [11] 任瑾, 周建平, 姚静, 等. 注射型缓控释制剂的研究进展 [J]. *药学进展*, 2010, **34**(6): 264—271.
- [12] Gao L, Liu G, Ma J, *et al.* Drug nanocrystals: *In vivo* performances [J]. *J Controlled Release*, 2012, **160**(3): 418—430.
- [13] Möschwitzer JP. Drug nanocrystals in the commercial pharmaceutical development process [J]. *Int J Pharm*, 2013, **453**(1): 142—156.
- [14] 魏晓兰, 韩英瑞, 权丽辉, 等. 姜黄素二癸酸酯纳米混悬注射剂的制备及评价 [C]// 2011年中国药学会大会暨第11届中国药师周论文集. 2011年中国药学会大会暨第11届中国药师周. 北京: 中国药学会, 2011.
- [15] 陈充抒, 梁艳, 梁莉, 等. 纳米混悬剂的制备、表征及其应用研究进展 [J]. *武警医学*, 2013, **24**(4): 358—361.
- [16] Leng D, Chen H, Li G, *et al.* Development and comparison of intramuscularly long-acting paliperidone palmitate nanosuspensions with different particle size [J]. *Int J Pharm*, 2014, **472**(1-2): 380—385.
- [17] 胡蝶, 胡一桥, 孟政杰. 纳米晶体给药系统用于药物输送的研究进展 [J]. *华西药学杂志*, 2014, **29**(1): 87—90.
- [18] Merisko-Liversidge E, Liversidge GG. Nanosizing for oral and parenteral drug delivery: a perspective on formulating poorly-water soluble compounds using wet media milling technology [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, **63**(6): 427—440.
- [19] Gao Y, Li Z, Sun M, *et al.* Preparation and characterization of intravenously injectable curcumin nanosuspension [J]. *Drug Deliv*, 2011, **18**(2): 131—142.
- [20] Sinha B, Müller RH, Möschwitzer JP. Bottom-up approaches for preparing drug nanocrystals: formulations and factors affecting particle size [J]. *Int J Pharm*, 2013, **453**(1): 126—141.
- [21] Taneja S, Shilpi S, Khatri K. Formulation and optimization of efavirenz nanosuspensions using the precipitation-

- ultrasonication technique for solubility enhancement [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2015, 1—7.
- [22] Aditya NP, Yang H, Kim S, *et al.* Fabrication of amorphous curcumin nanosuspensions using β -lactoglobulin to enhance solubility, stability, and bioavailability [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, **127**: 114—121.
- [23] 汪 巍, 赵 暖, 栾立标, 等. 水飞蓟宾纳米混悬剂的制备及大鼠体内药动学研究 [J]. *抗感染药学*, 2009, **6**(3): 153—157.
- [24] 王廉卿, 戎欣玉, 刘 魁, 等. 纳米药物晶体的制备技术及其应用 [J]. *河北科技大学学报*, 2014, **35**(4): 339—348.
- [25] Pathak P, Prasad GL, Mezzani MJ, *et al.* Nanosized paclitaxel particles from supercritical carbon dioxide processing and their biological evaluation [J]. *Langmuir*, 2007, **23**(5): 2674—2679.
- [26] Hu J, Johnston KP, Williams RO 3rd. Rapid dissolving high potency danazol powders produced by spray freezing into liquid process [J]. *Int J Pharm*, 2004, **271**(1-2): 145—154.
- [27] Chen L, Wang Y, Zhang J, *et al.* Bexarotene nanocrystal-Oral and parenteral formulation development, characterization and pharmacokinetic evaluation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, **87**(1): 160—169.
- [28] 李林穗, 王东凯. 静脉注射多烯紫杉醇纳米混悬剂的制备及性质考察 [J]. *中国新药杂志*, 2010, **19**(17): 1613—1615.
- [29] Salazar J, Müller RH, Möschwitzer JP. Performance comparison of two novel combinative particle-size-reduction technologies [J]. *J Pharm Sci*, 2013, **102**(5): 1636—1649.
- [30] Gora S, Mustafa G, Sahni JK, *et al.* Nanosizing of valsartan by high pressure homogenization to produce dissolution enhanced nanosuspension: pharmacokinetics and pharmacodynamic study [J]. *Drug Deliv*, 2016, **23**(3): 940—950.
- [31] Salazar J, Müller RH, Möschwitzer JP. Application of the combinative particle size reduction technology H 42 to produce fast dissolving glibenclamide tablets [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, **49**(4): 565—577.
- [32] Salazar J, Ghanem A, Müller RH, *et al.* Nanocrystals: comparison of the size reduction effectiveness of a novel combinative method with conventional top-down approaches [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, **81**(1): 82—90.
- [33] Muller RH, Keck CM. Challenges and solutions for the delivery of biotech drugs—a review of drug nanocrystal technology and lipid nanoparticles [J]. *J Biotechnol*, 2004, **113**(1-3): 151—170.
- [34] Tu L, Yi Y, Wu W, *et al.* Effects of particle size on the pharmacokinetics of puerarin nanocrystals and microcrystals after oral administration to rat [J]. *Int J Pharm*, 2013, **458**(1): 135—140.
- [35] Liu Y, Zhang D, Duan C, *et al.* Studies on pharmacokinetics and tissue distribution of bifendate nanosuspensions for intravenous delivery [J]. *J Microencapsul*, 2012, **29**(2): 194—203.
- [36] Bilgili E, Li M, Afolabi A. Is the combination of cellulosic polymers and anionic surfactants a good strategy for ensuring physical stability of BCS Class II drug nanosuspensions? [J]. *Pharm Dev Technol*, 2016, **21**(4): 499—510.
- [37] Lestari ML, Müller RH, Möschwitzer JP. Systematic screening of different surface modifiers for the production of physically stable nanosuspensions [J]. *J Pharm Sci*, 2015, **104**(3): 1128—1140.
- [38] Wang Y, Zheng Y, Zhang L, *et al.* Stability of nanosuspensions in drug delivery [J]. *J Controlled Release*, 2013, **172**(3): 1126—1141.
- [39] Abdelbary AA, Li X, El-Nabarawi M, *et al.* Effect of fixed aqueous layer thickness of polymeric stabilizers on zeta potential and stability of aripiprazole nanosuspensions [J]. *Pharm Dev Technol*, 2013, **18**(3): 730—735.
- [40] Hong C, Dang Y, Lin G, *et al.* Effects of stabilizing agents on the development of myricetin nanosuspension and its characterization: an *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2014, **477**(1-2): 251—260.
- [41] Zhang H, Hollis CP, Zhang Q, *et al.* Preparation and anti-tumor study of camptothecin nanocrystals [J]. *Int J Pharm*, 2011, **415**(1-2): 293—300.
- [42] Hu X, Lin X, Gu Y, *et al.* Biocompatible riboflavin laurate long-acting injectable nanosuspensions allowing sterile filtration [J]. *Drug Deliv*, 2014, **21**(5): 351—361.
- [43] Wang Y, Zhang D, Liu Z, *et al.* *In vitro* and *in vivo* evaluation of silybin nanosuspensions for oral and intravenous delivery [J]. *Nanotechnology*, 2010, **21**(15): 155104.
- [44] Shegokar R, Singh KK. Surface modified nevirapine nanosuspensions for viral reservoir targeting: *In vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2011, **421**(2): 341—352.
- [45] Shubar HM, Lachenmaier S, Heimesaat MM, *et al.* SDS-coated atovaquone nanosuspensions show improved therapeutic efficacy against experimental acquired and reactivated toxoplasmosis by improving passage of gastrointestinal and blood-brain barriers [J]. *J Drug Target*, 2011, **19**(2): 114—124.