

中国医药工业杂志



2018-8
第49卷·第8期

- 全国中文核心期刊
- 中国生物医学核心期刊
- 中国期刊方阵入选期刊
- 中国科技核心期刊
- 中国科学引文数据库来源期刊
- 华东地区优秀期刊

关注患者的顺应性

使用卡乐康包衣的片剂才是完美的

聪明的企业正通过口服固体制剂的外观设计来减少用药差错，并提高患者服药的顺应性。他们相信——片剂产品的外观会影响患者对药物的辨识和感受。监管部门同样深知这一点。

利用卡乐康薄膜包衣技术开发易于吞服的、独特的、品牌化的片剂可以为产品带来额外的价值。卡乐康为您打开了片剂设计的窗口，通过不同颜色、形状和薄膜包衣的组合，打造与众不同的片剂外观。联系我们，使您的片剂更完美。

从片芯到包衣
您可信赖的供应商
www.colorcon.com.cn





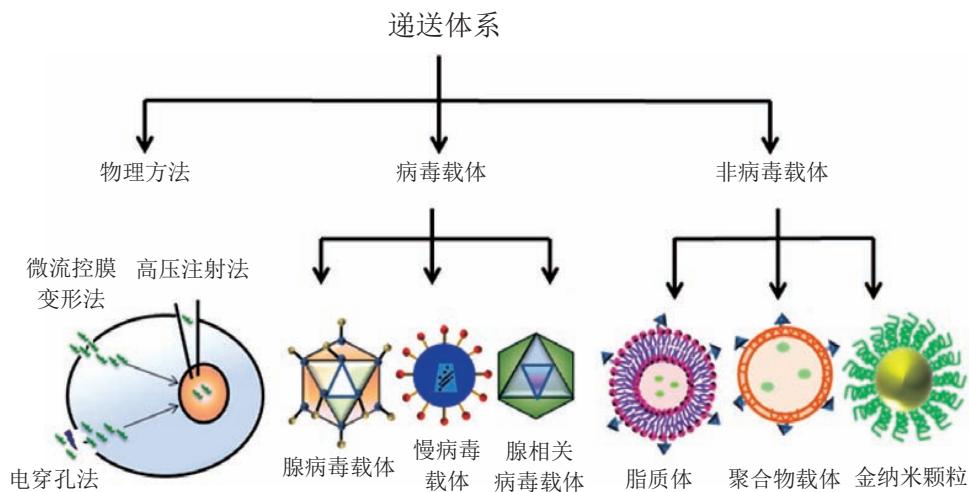
主 办
上海医药工业研究院
中国药学会
中国化学制药工业协会



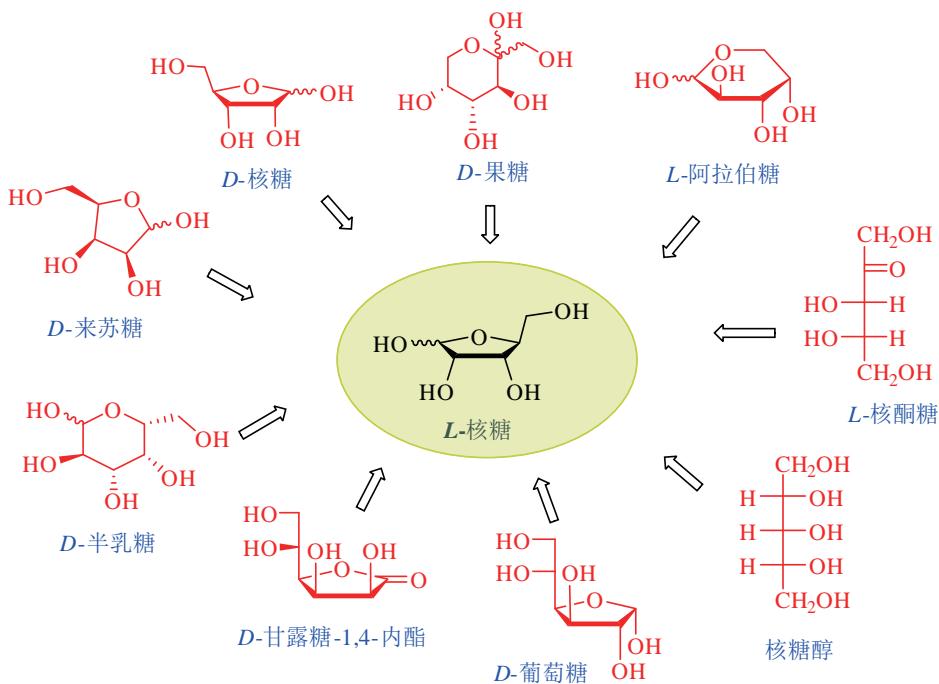
微信号 :cjph-cjph

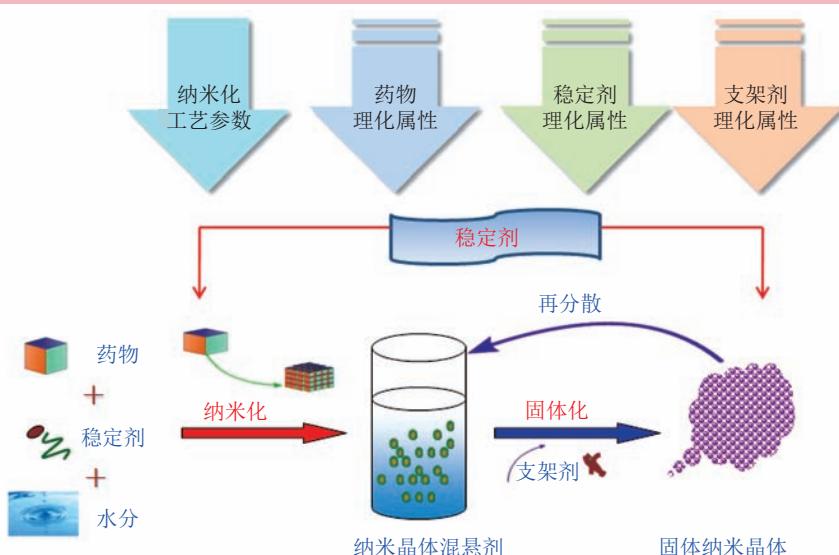
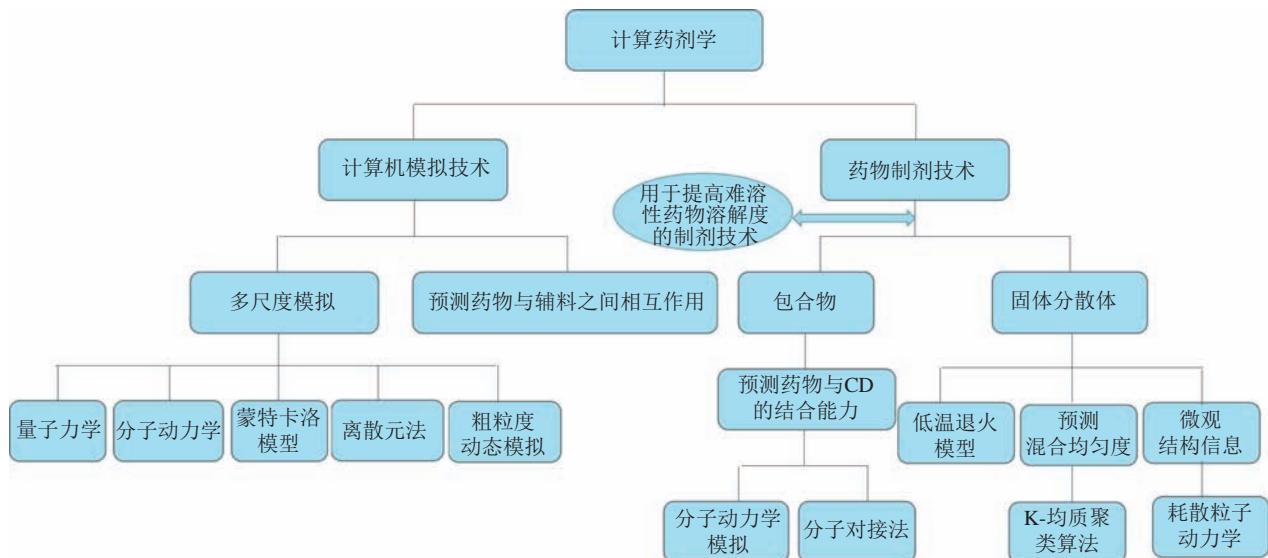
· 专论与综述 ·

- 1041 CRISPR 药物递送系统的研究现状及发展趋势.....** 沈洁, 李燕, 卢治国, 张田露, 张欣*
- DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.001



- 1053 L-核糖的合成研究进展.....** 邹晔, 苏为科*
- DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.002

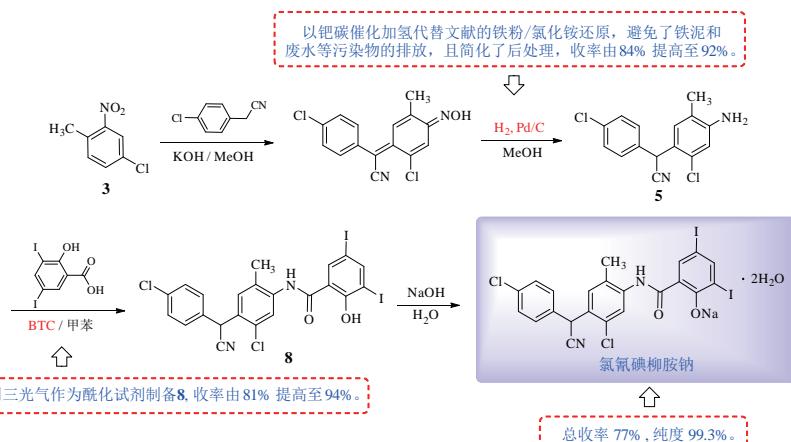




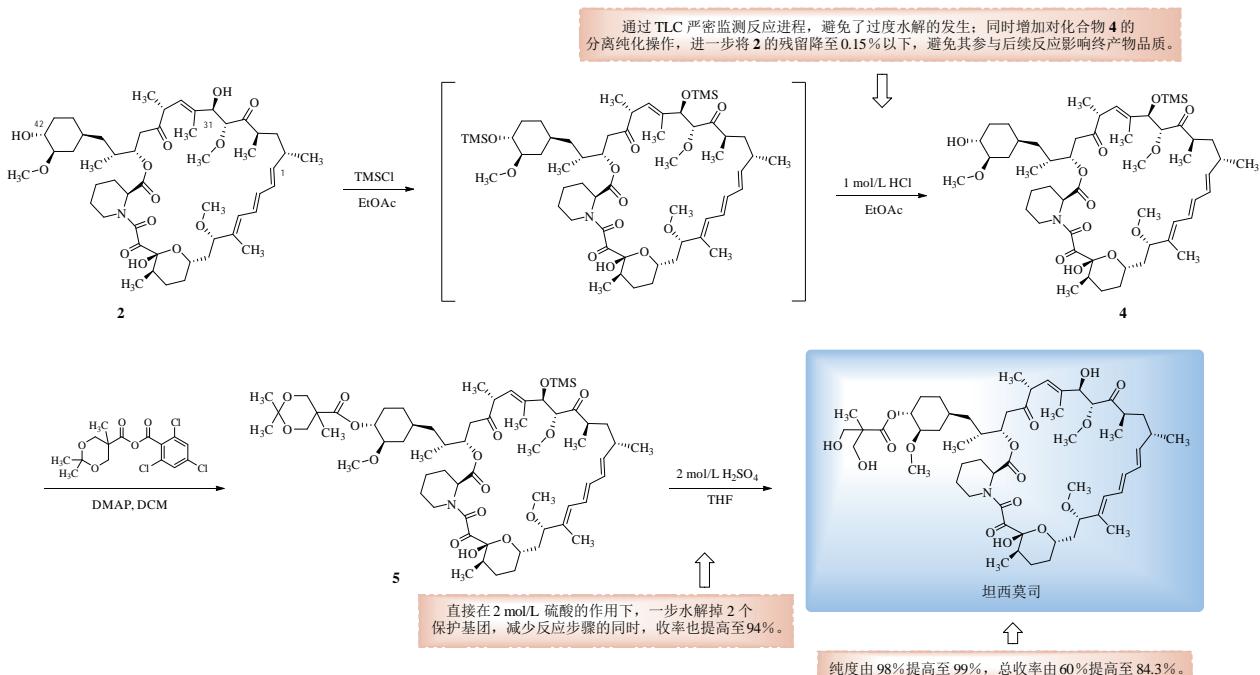
喷雾冷冻干燥(SFD)技术在吸入制剂中的应用

· 研究论文 ·

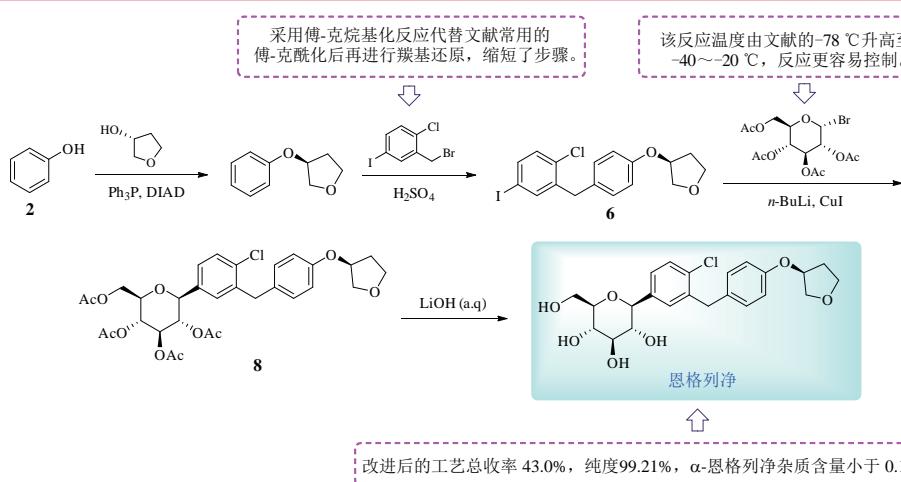
1091 氯氟碘柳胺钠的合成工艺改进.....邹晔，李林玲，陈仁尔，苏为科*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.006



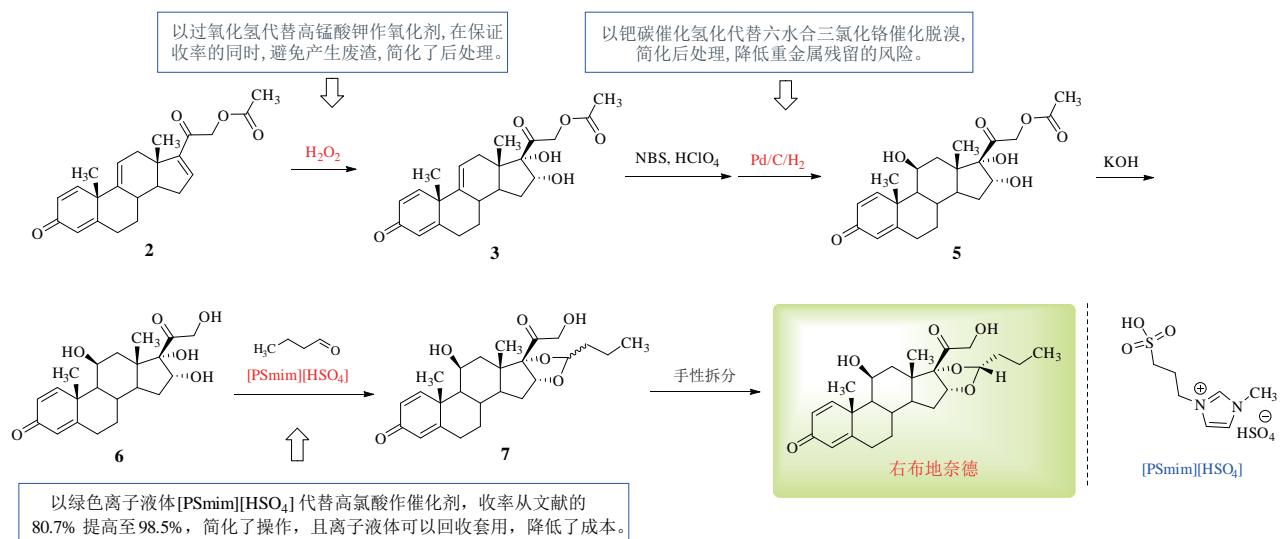
1095 坦西莫司的合成工艺优化.....白文钦，唐贞波，宋传玲，张贵民*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.007



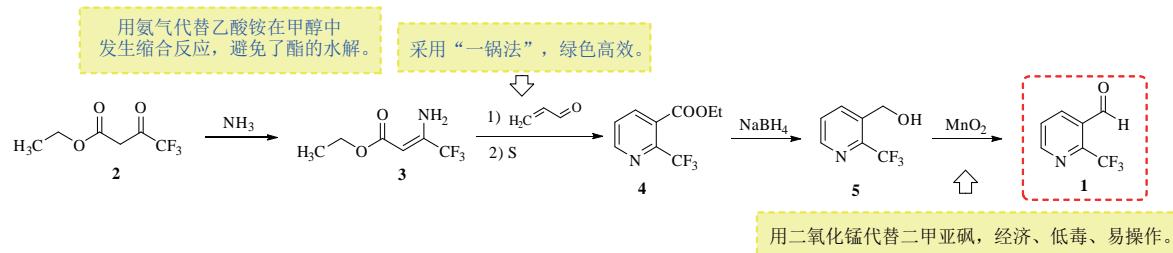
1100 恩格列净合成工艺改进.....石克金，陈林*，李江红，任凤英，杨晨，苟小军
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.008



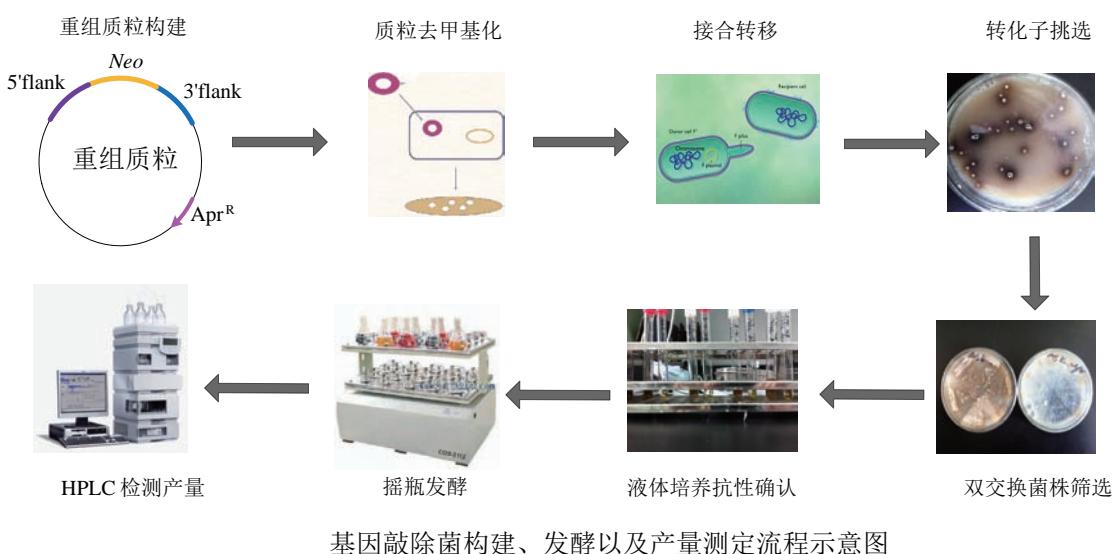
1104 右布地奈德的合成工艺改进.....邢丽华
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.009



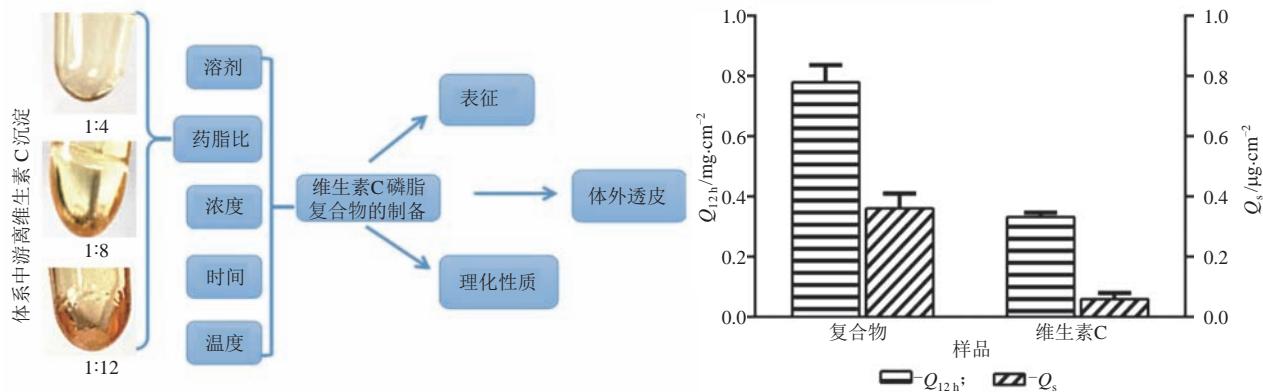
1109 2-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛的合成.....陆杨，王萍萍，钱超*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.010



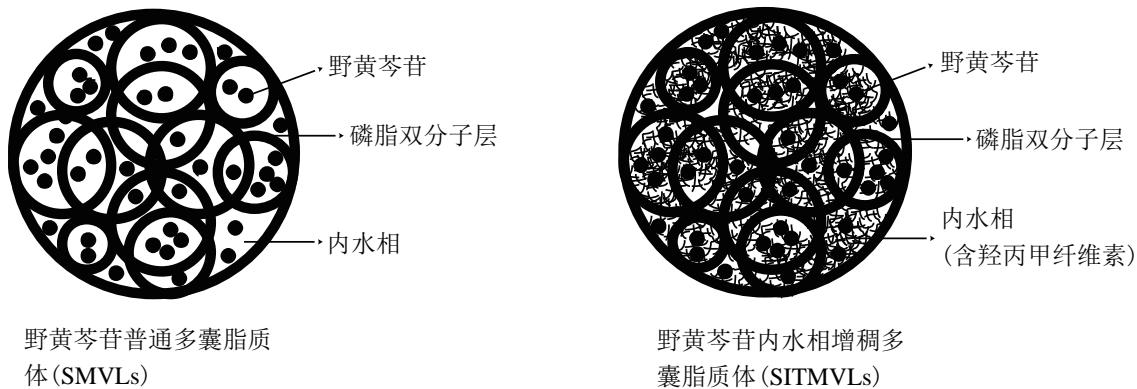
1112 阿维链霉菌转化系统的优化及其不同 PKS 敲除菌株的构建.....孟令卓，王勇，储炬*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.011



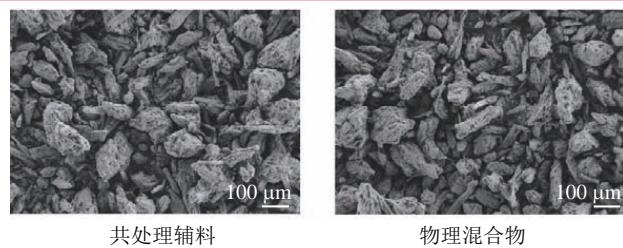
1121 维生素 C 磷脂复合物的制备及其理化性质及透皮性能考察.....
.....黃 蓓, 黃传利, 张彩凤, 陆伴仪, 龙晓英*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.012



1129 野黄芩苷内水相增稠多囊脂质体的制备及其稳定性的初步考察.....李海刚, 徐佳敏, 徐康
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.013

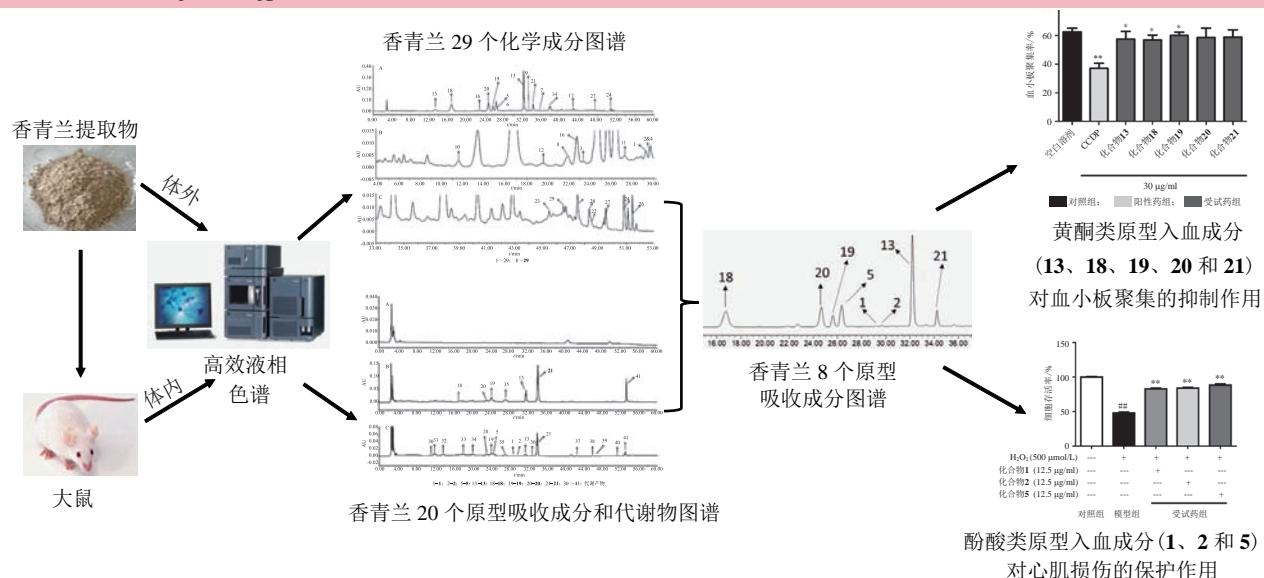


1136 微晶纤维素共处理辅料的粉体学性质及在直接压片工艺中的应用.....蔡杰, 顾王文, 丁亚萍*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.014



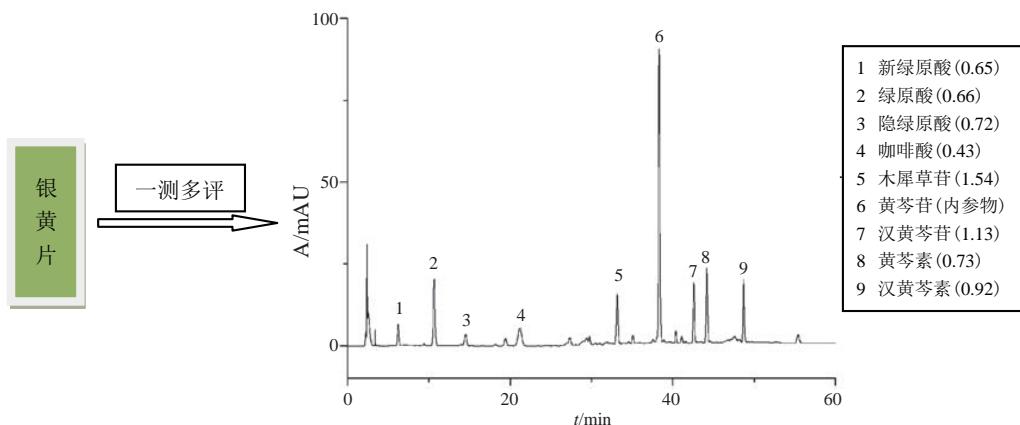
1142 基于血清药物化学研究香青兰抗心肌缺血活性部位的活性成分.....
.....李志红, 颜仁杰, 邢建国, 吴 形, 刘 莉*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.015



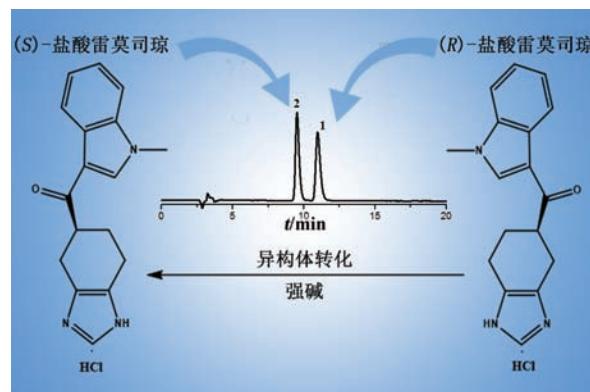
1149 一测多评法测定银黄片中的 9 种有效成分.....
.....宁淑博, 王加锋, 展照双, 周明波, 辛 丹, 滕佳林*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.016

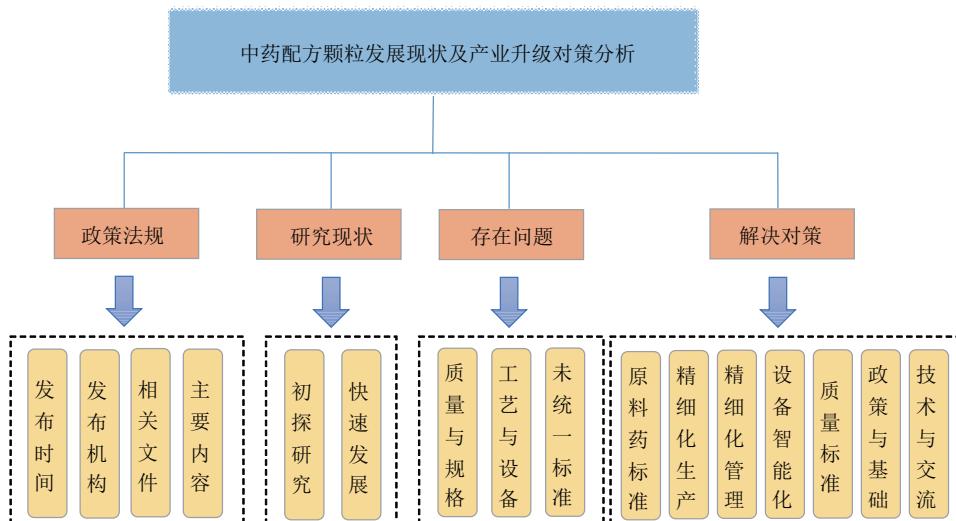


1155 盐酸雷莫司琼的异构体杂质检测及异构体化影响因素.....
.....沈 晨, 夏 旭, 高文彦, 曾珊珊, 叶金翠*

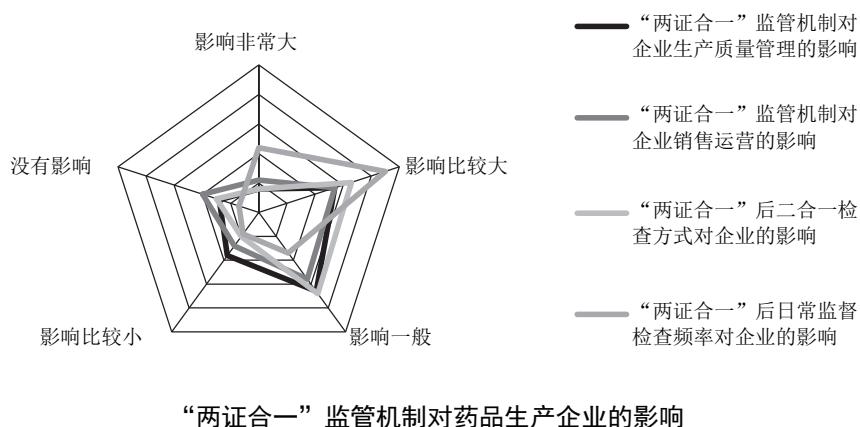
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.017



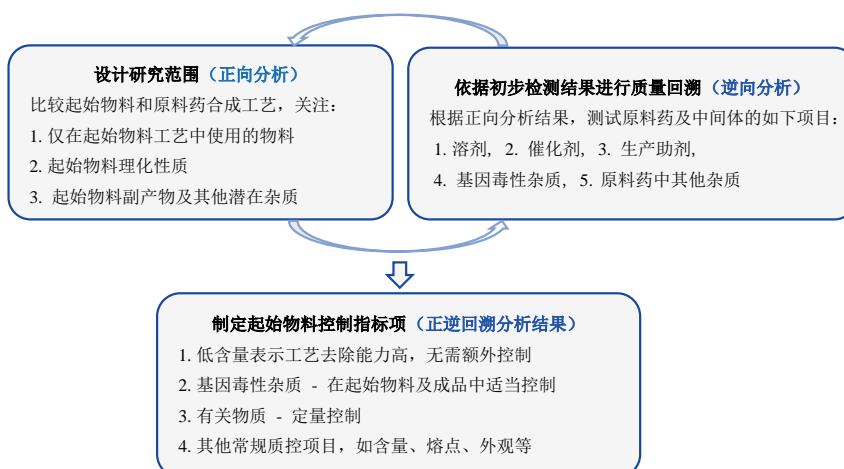
1161 中药配方颗粒发展现状及产业升级对策分析..... 林环玉, 伍振峰*, 曾丽华, 王学成, 杨明*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.018

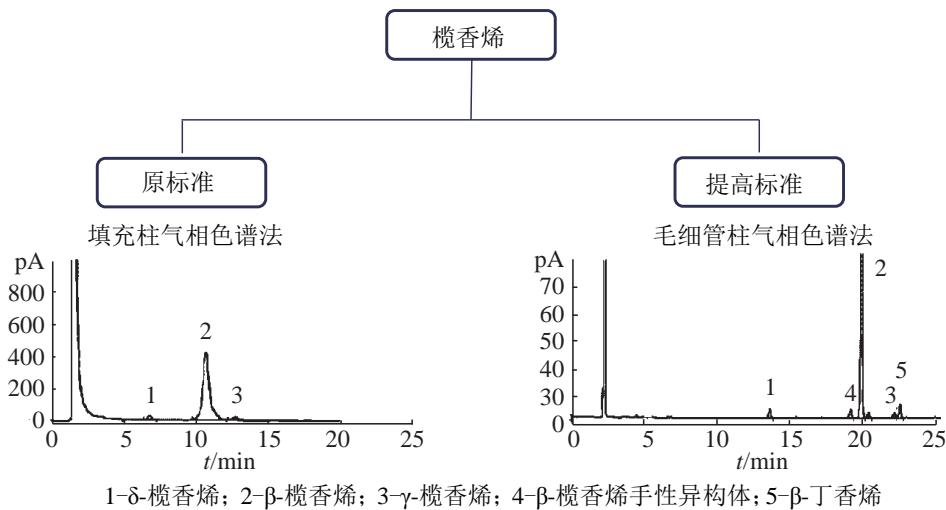
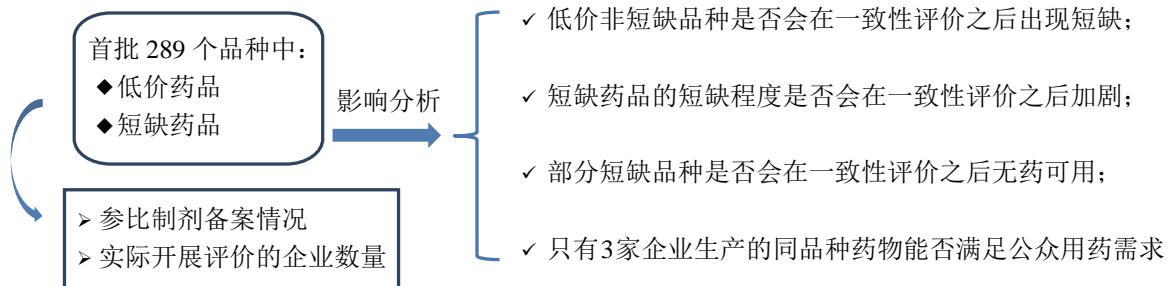


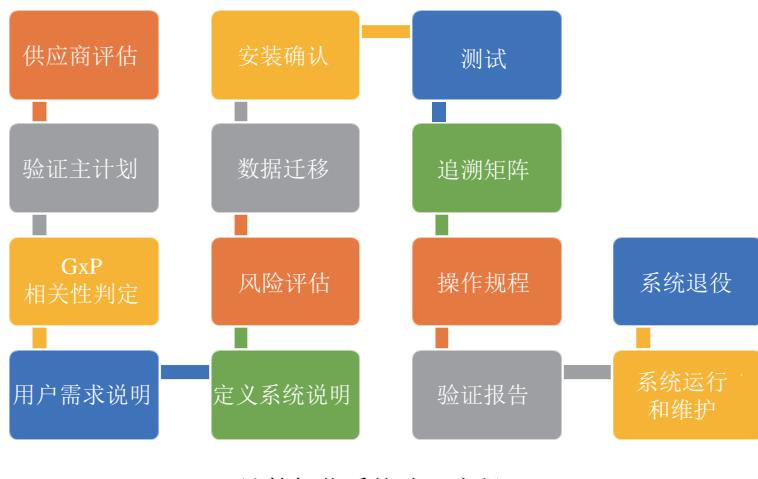
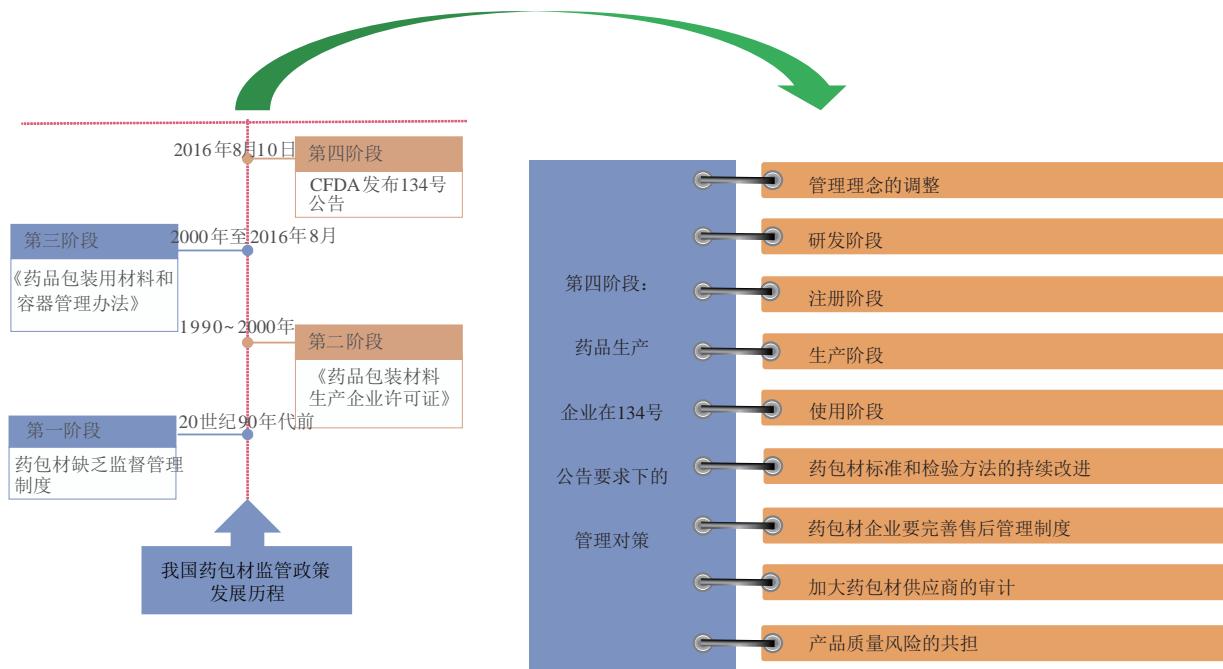
1166 浅析“两证合一”监管机制对药品生产企业的影响..... 颜孙燕, 俞佳宁, 朱佳娴*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.019



1172 化学合成原料药申报过程中起始物料的选择与控制..... 杜爽, 梁毅*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.020







· 其他 ·

广告索引(1071)

制剂技术文摘 P49-34~35(1107) P49-36~37(1119) P49-38~39(1134) P49-40~41(1194)

CONTENTS

Chinese Journal of Pharmaceuticals

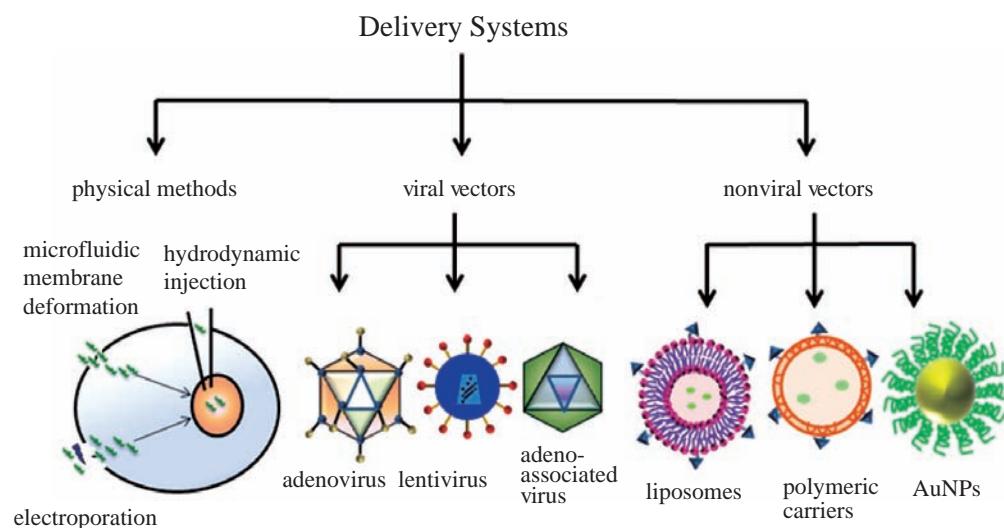
Founded in 1970, Monthly

Volume 49, Number 8

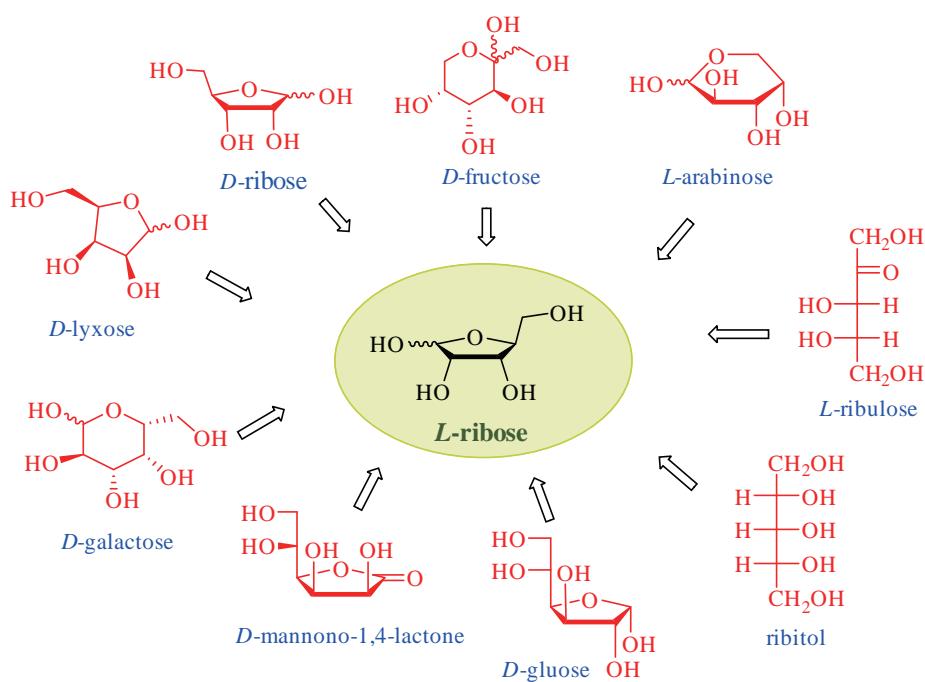
August 10, 2018

Perspectives & Review

- 1041 Research Status and Trends of CRISPR Delivery Systems.....
.....SHEN J, LI Y, LU Z G, ZHANG T L, ZHANG X*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.001



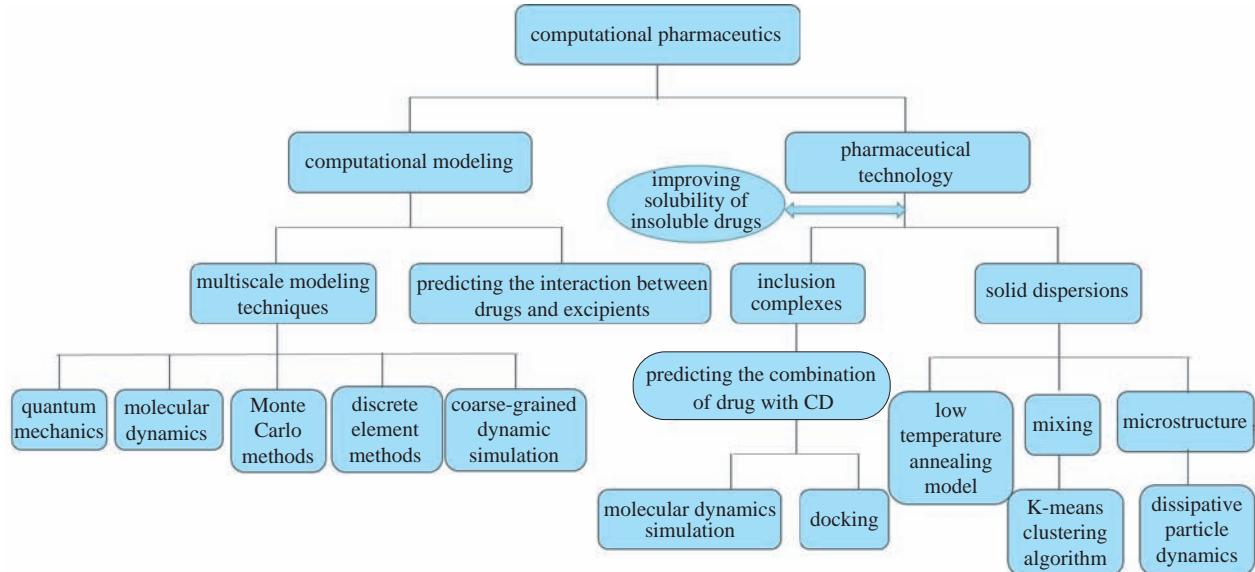
- 1053** Progress in Synthesis of *L*-Ribose.....*ZOU Y, SU W K**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.002



1066 Application of Computational Pharmaceutics in Improving Solubility of Insoluble Drugs

.....WANG J X, LUAN H S*, WANG H

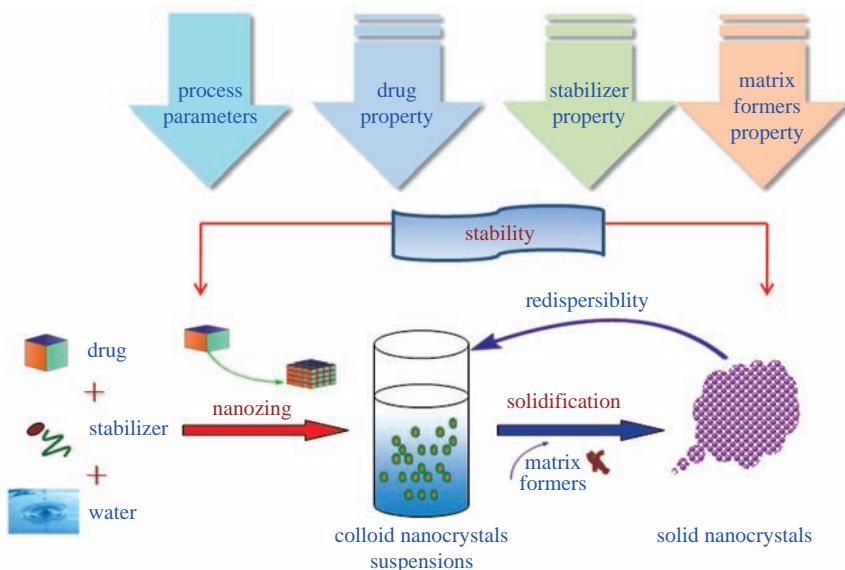
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.003



1073 Research Progress of Key Factors Influencing Stability of Solid Nanocrystals

.....LIU Y, XIE J, XU J N, YUE P F*, YANG M*

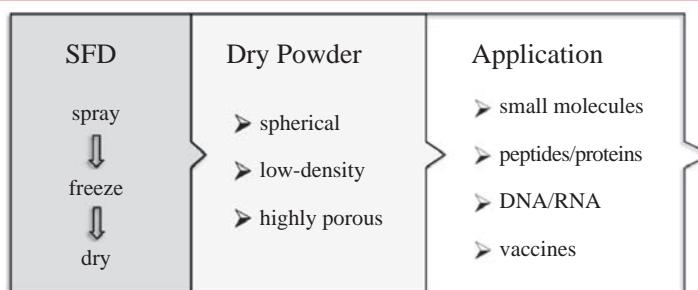
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.004



1083 Spray Freeze Drying Technology and Its Application in Preparations for Inhalation

.....WANG J, ZHU Z Z, ZHANG X H*

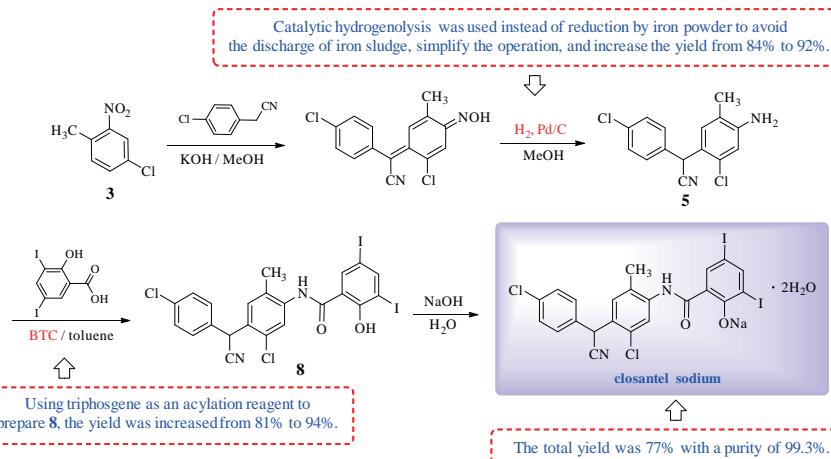
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.005



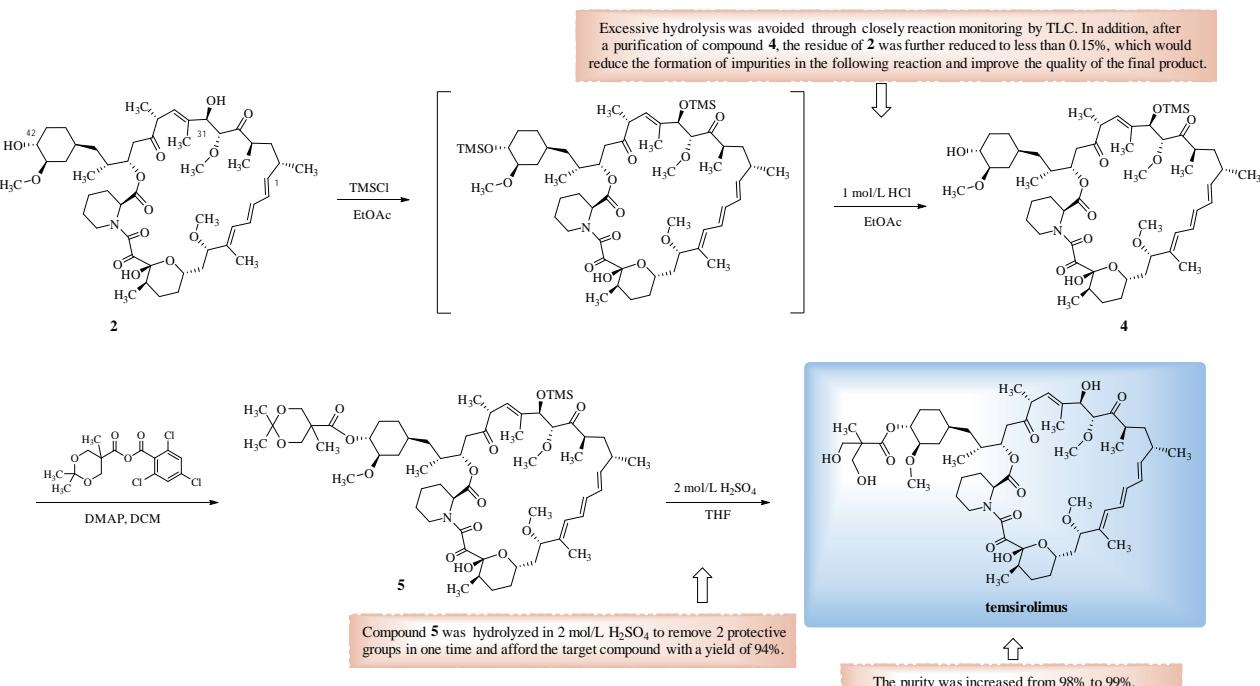
Application of Spray Freeze Drying (SFD) Technology in Inhalation Preparations

Paper

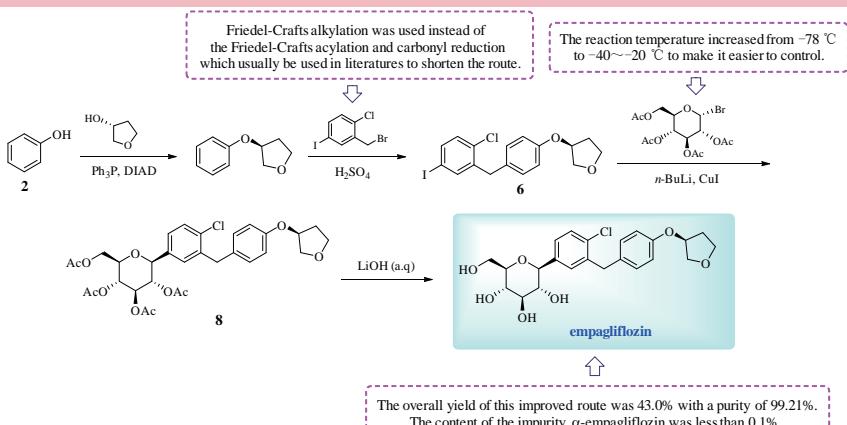
1091 Improved Synthesis of Closantel Sodium.....ZOU Y, LI L L, CHEN R E, SU W K*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.006



1095 Improved Synthesis of Temsirolimus.....BAI W Q, TANG Z B, SONG C L, ZHANG G M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.007



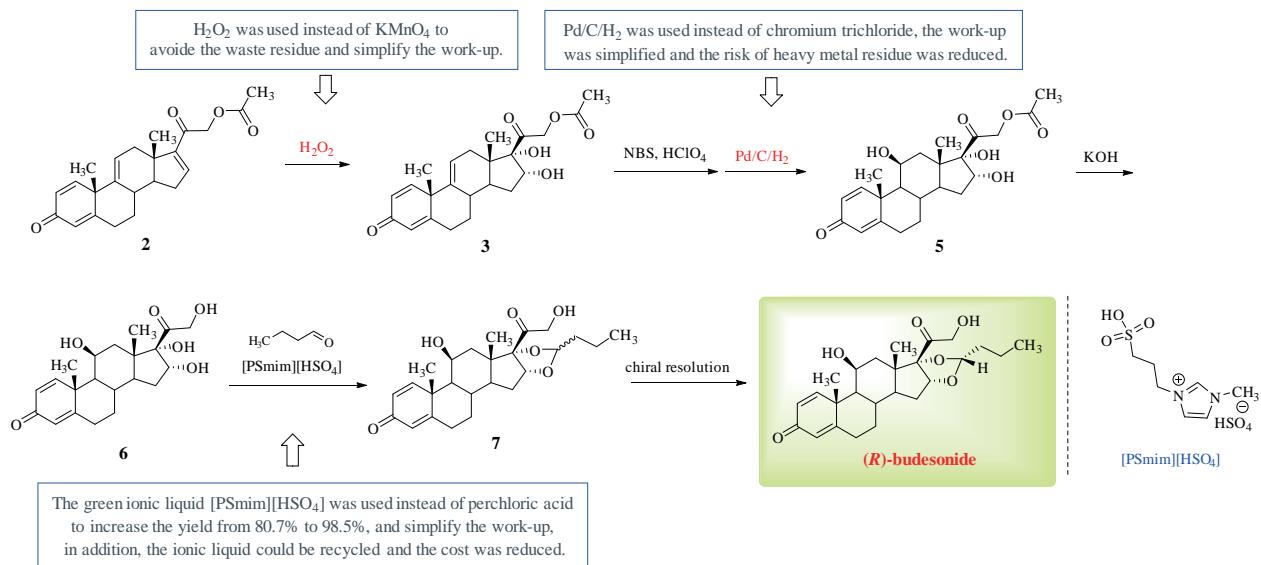
1100 Improved Synthetic Process of Empagliflozin.....SHI K J, CHEN L*, LI J H, REN F Y, YANG C, GOU X J
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.008



1104 Improved Synthesis of (*R*)-Budesonide

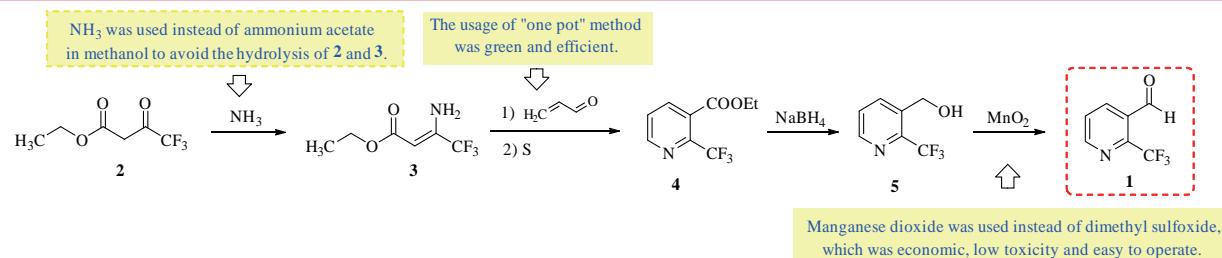
XING L H

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.009



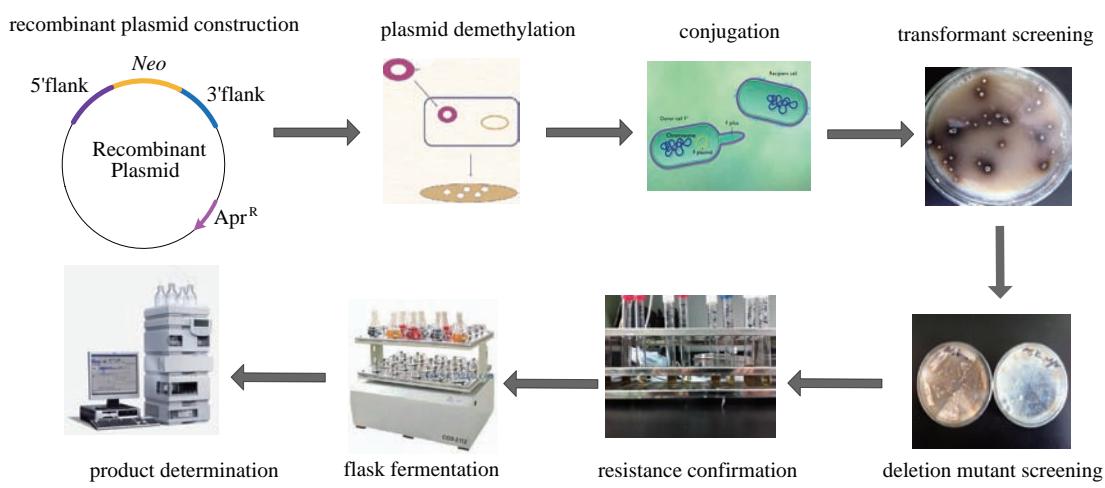
1109 Improved Synthesis of 2-Trifluoromethylpyridine-3-carboxaldehyde ··· LU Y, WANG P P, QIAN C*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.010



1112 Construction of 7 PKS-deleted Mutants for *Streptomyces avermitilis* and Improvement of Conjugational Transformation System ··· MENG L Z, WANG Y, CHU J*

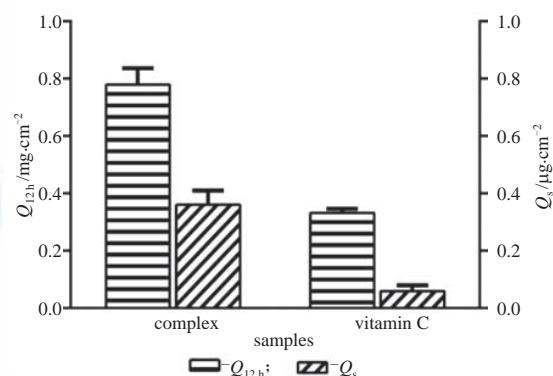
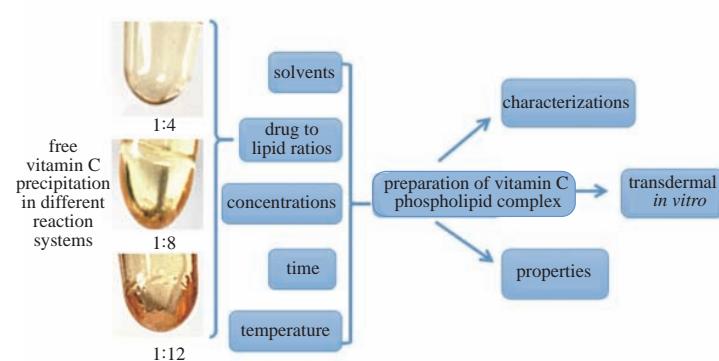
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.011



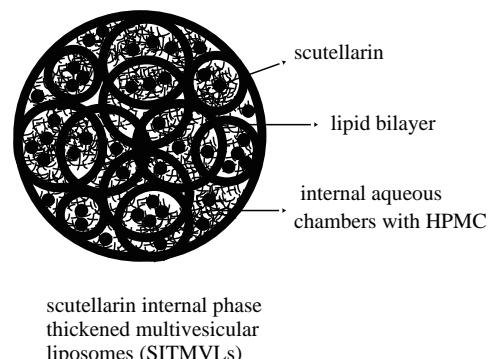
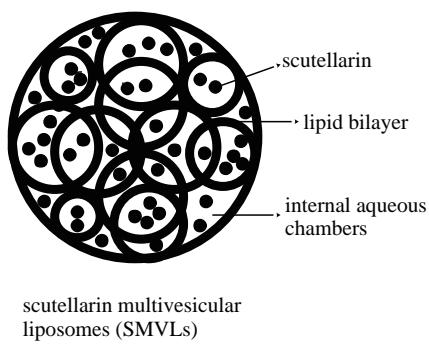
The Flow Diagram of the Deletion Mutants Construction, Fermentation and Product Determination

1121 Preparation, Physicochemical Properties and Transdermal Performance of Vitamin C Phospholipid Complex.....*HUANG B, HUANG C L, ZHANG C F, LU B Y, LONG X Y**

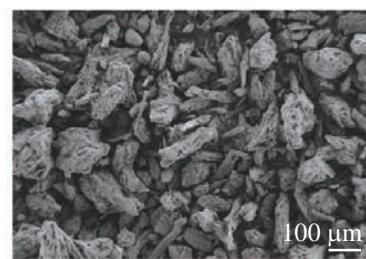
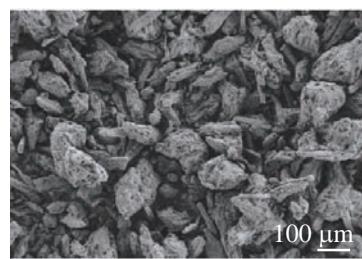
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.012

**1129** Preparation and Preliminary Stability of Scutellarin Internal Phase Thickened Multivesicular Liposomes.....*LI H G, XU J M, XU K*

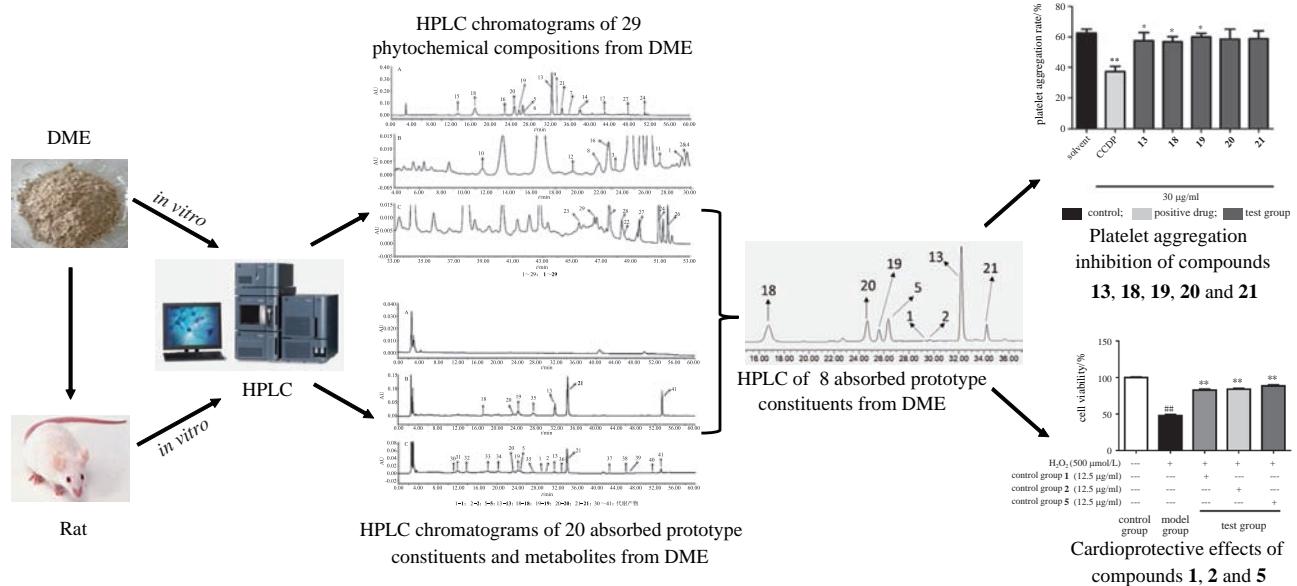
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.013

**1136** Properties of the Co-processed Excipient Including Microcellulose and Application in Direct Compression.....*CAI J, GU W W, DING Y P**

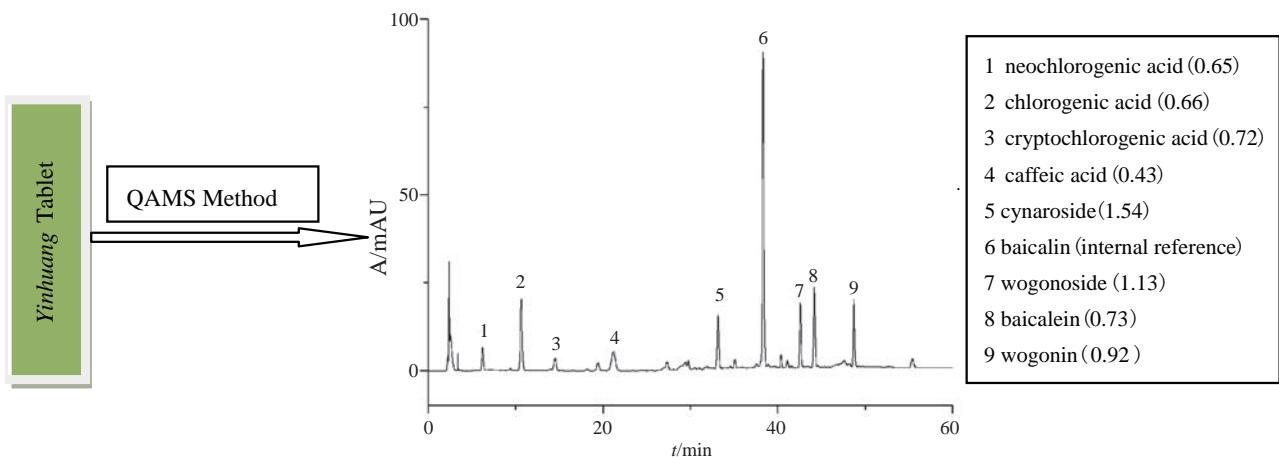
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.014



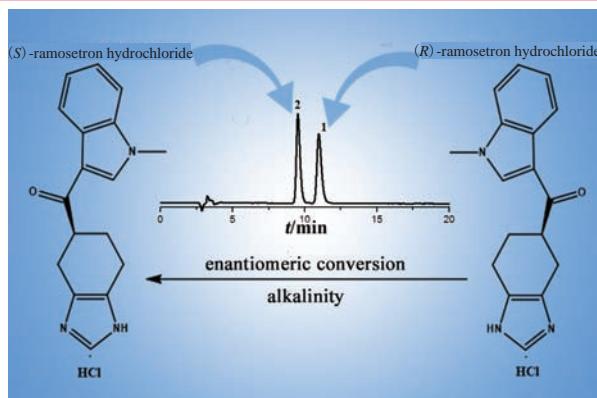
1142 Anti-myocardial Ischemia Components from *Dracocephalum moldavica* Extraction Based on Serum Pharmacocchemistry Analysis.....*LIZH, YANRJ, XINGJG, WUT, LIUL**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.015



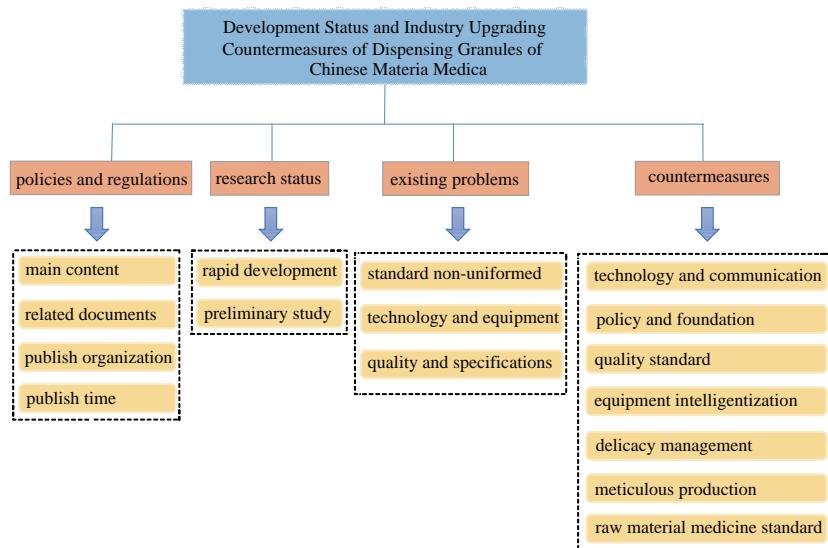
1149 Determination of Nine Active Components in *Yinhuang* Tablets by QAMS Method.....*NINGSB, WANGJF, ZHANZS, ZHOUMB, XIND, TENGJL**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.016



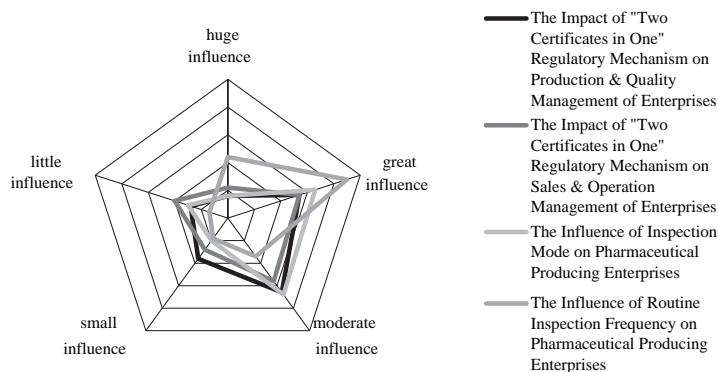
1155 Determination of (*S*)-Enantiomer of Ramosetron Hydrochloride by HPLC and Influencing Factors of the Enantiomeric Conversion.....*SHENC, XIAX, GAOWY, ZENGSS, YEJC**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.017



- 1161** Development Status and Industry Upgrading Countermeasures of Dispensing Granules of Chinese Materia Medica.....*LIN H Y, WU Z F*, ZENG L H, WANG X C, YANG M**
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.018

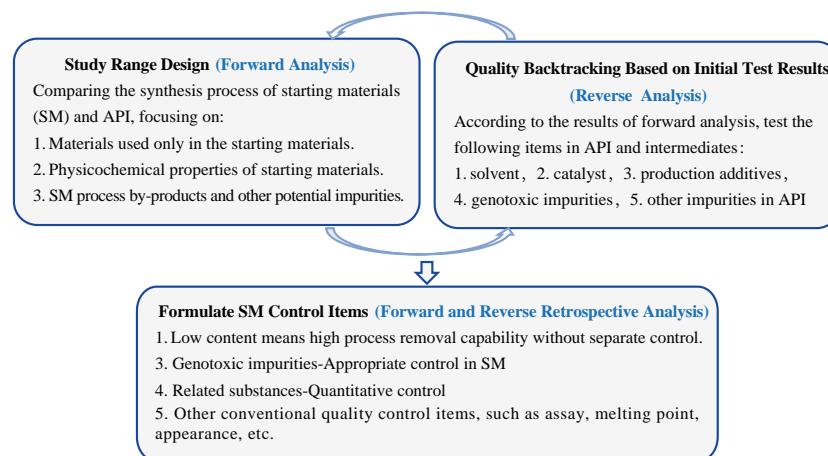


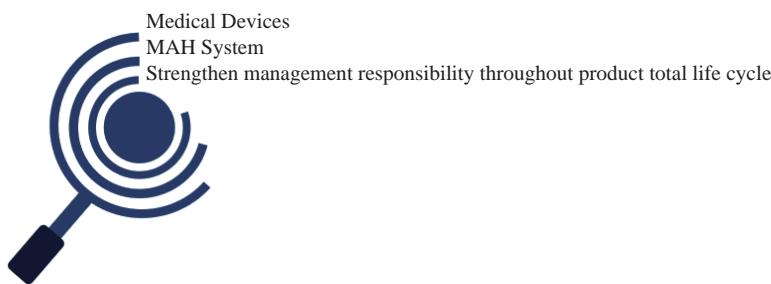
- 1166** Impact Analysis of Regulatory Strategy of Combining Manufacturing Authorization Certificate and the GMP Certificate on Pharmaceutical Producing Enterprises....*ZHUANSUN Y, YU J N, ZHU J X**
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.019



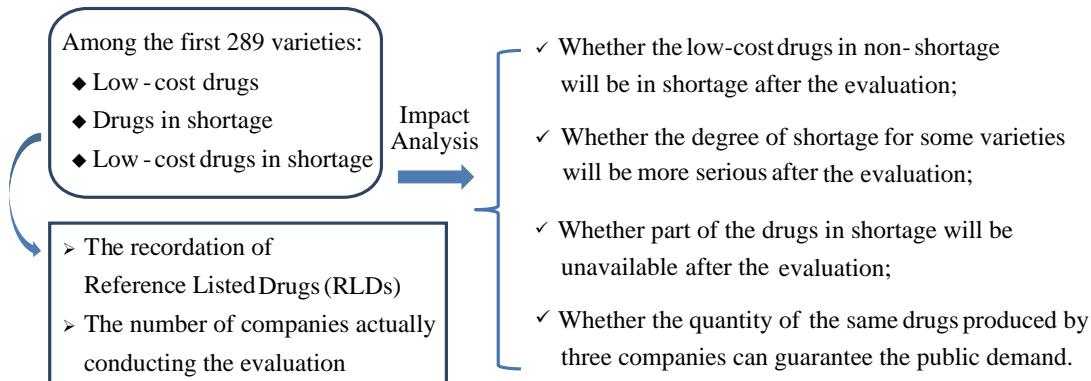
The Impact of "Two Certificates in One" Regulatory Mechanism on Pharmaceutical Producing Enterprises

- 1172** Selection and Control of Starting Materials in the Process of Chemical Synthetic APIs Submission.....*DU S, LIANG Y**
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.020

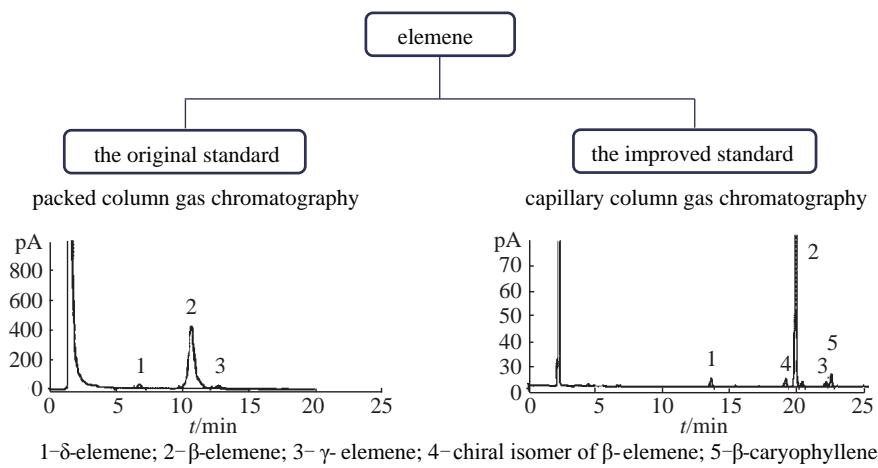




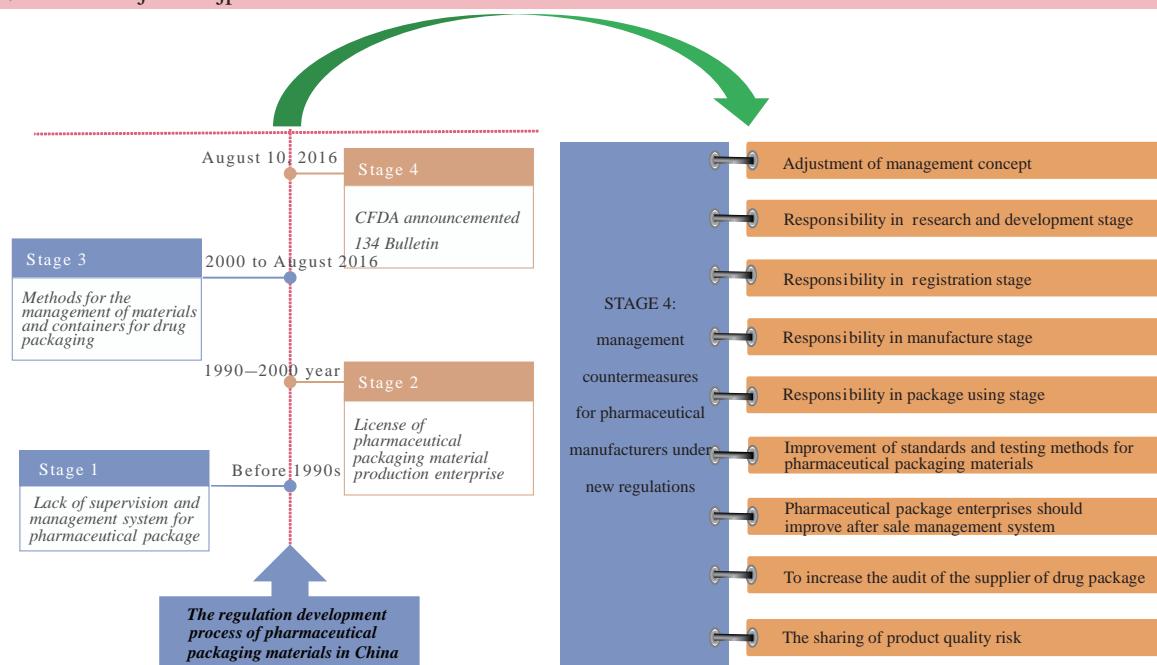
1182 Analysis and Proposal of Quality and Efficacy Consistency Evaluation for Generics on the Low-cost Drugs and Drugs in Shortage.....YU X W, DONG M, YOU C N*



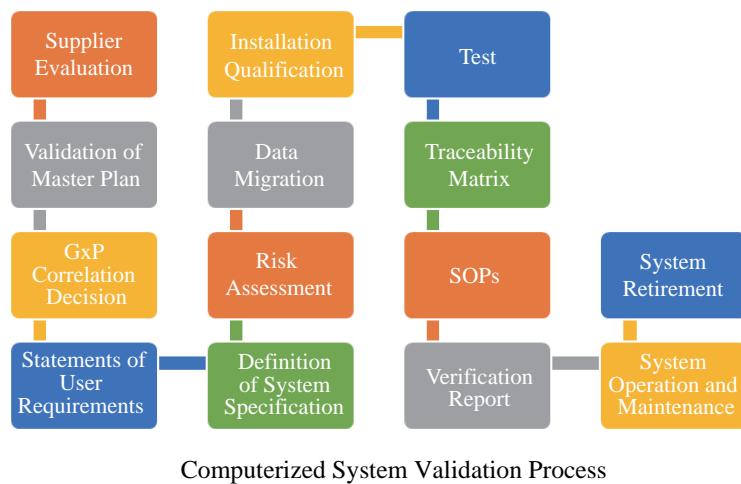
1187 Analysis of Improvement of National Standards of Elemene and Its Preparations•YUE Z H, LI H Y



1191 Quality Control Improvement of Pharmaceutical Packaging Materials in Drug Products Enterprise under the Associated Evaluation and Approval Policy Combining Drug Products and Pharmaceutical Packaging Materials and Pharmaceutical Excipients.....LIU S
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.024



1195 Application of Computerized System Validation Based on GAMP5.....SHEN C, LU Z Y, XU X H, XU R, LAI C C
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.025



中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2018年第49卷 第8期 8月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.49 No.8 August 10, 2018

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	吴霖萍	Executive Editor	WU Linping
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62474272	Tel	021-62474272
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com	E-mail	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

* 通信联系人: 如为第一作者则不加“*”号。征稿简则刊登于当年第1期 *To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*162*zh*P*20.00* *25*2018-08

2018年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



公众微信
微信号: cjph-cjph



公众微博
weibo.com/cjph

《中国医药工业杂志》第十四届编辑委员会

EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》

(以姓名拼音为序)

名誉主编(HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫*(SANG Guowei)

顾问(CONSULTANT)

陈凯先*(CHEN Kaixian)

蒋建东(JIANG Jiandong)

沈克康(SHEN Jingkang)

杨胜利*(YANG Shengli)

丁 健*(DING Jian)

孔德云(KONG Deyun)

王广基*(WANG Guangji)

朱宝泉(ZHU Baoquan)

侯惠民*(HOU Huimin)

李绍顺(LI Shaoshun)

吴晓明(WU Xiaoming)

主任编委(EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿*(CHEN Fener)

副主任编委(ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (^常务副主任编委)

白 鹏(BAI Hua)

陈桂良(CHEN Guiliang)

唐 岳(TANG Yue)

魏宝康(WEI Baokang)

张 霽(ZHANG Ji)

周 斌(ZHOU Bin)

朱建伟(ZHU Jianwei)

陈 兵(CHEN Bing)

胡文浩(HU Wenhao)

王 浩^△(WANG Hao)

杨 超(YANG Chao)

张万斌(ZHANG Wanbin)

周伟澄^△(ZHOU Weicheng)

陈代杰^△(CHEN Daijie)

李明华(LI Minghua)

王军志(WANG Junzhi)

张贵民(ZHANG Guimin)

张绪穆(ZHANG Xumu)

周 燕(ZHOU Yan)

编委(MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳(CAI Zhengyan)

邓卫平(DENG Weiping)

董树沛(DONG Shupei)

冯 军(FENG Jun)

干荣富(GAN Rongfu)

何严萍(HE Yanping)

黄志红(HUANG Zhihong)

刘玲玲(LIU Lingling)

龙亚秋(LONG Yaqiu)

罗国强(LUO Guoqiang)

马 璞(MA Jing)

邵 蓉(SHAO Rong)

孙飘扬(SUN Piaoyang)

孙 逊(四川大学)(SUN Xun)

屠永锐(TU Yongrui)

王 昱(WANG Min)

王 彦(WANG Yan)

吴 伟(WU Wei)

杨立荣(YANG Lirong)

杨玉社(YANG Yushe)

张福利(ZHANG Fuli)

张卫东(ZHANG Weidong)

赵临襄(ZHAO Linxiang)

钟大放(ZHONG Dafang)

周建平(ZHOU Jianping)

陈少欣(CHEN Shaoxin)

丁锦希(DING Jinxi)

范代娣(FAN Daidi)

傅 磊(FU Lei)

郭 文(GUO Wen)

胡海峰(HU Haifeng)

李范珠(LI Fanzhu)

刘新泳(LIU Xinyong)

陆伟根(LU Weigen)

罗一斌(LUO Yibin)

潘卫三(PAN Weisan)

宋秋玲(SONG Qiuling)

孙小强(SUN Xiaoqiang)

陶 涛(TAO Tao)

王建新(WANG Jianxin)

王全瑞(WANG Quanrui)

王玉成(WANG Yucheng)

吴 勇(WU Yong)

杨 明(YANG Ming)

殷 明(YIN Ming)

张启明(ZHANG Qiming)

张英俊(ZHANG Yingjun)

赵文杰(ZHAO Wenjie)

钟为慧(ZHONG Weihui)

程卯生(CHENG Maosheng)

董江萍(DONG Jiangping)

方 浩(FANG Hao)

甘 勇(GAN Yong)

何 菱(HE Ling)

胡又佳(HU Youjia)

李建其(LI Jianqi)

刘 忠(LIU Zhong)

陆伟跃(LU Weiyue)

吕 扬(LÜ Yang)

朴虎日(PIAO Huri)

苏为科(SU Weike)

孙 逊(复旦大学)(SUN Xun)

涂 涛(TU Tao)

王 健(WANG Jian)

王善春(WANG Shanchun)

吴 彤(WU Tong)

吴勇琪(WU Yongqi)

杨苏蓓(YANG Subei)

尤启冬(YOU Qidong)

张庆文(ZHANG Qingwen)

张志荣(ZHANG Zhirong)

郑起平(ZHENG Qiping)

周虎臣(ZHOU Huchen)

*院士

《中国医药工业杂志》编辑部成员(EDITORIAL STAFF)

总编辑(Managing Editor): 周伟澄(ZHOU Weicheng)

副总编辑(Associate Managing Editor): 黄志红(HUANG Zhihong), 刘玲玲(LIU Lingling)

责任编辑(Editor): 刘玲玲(LIU Lingling)(兼), 王 盈(WANG Ying), 吴霖萍(WU Linping), 郭琳琳(GUO Linlin)

美术编辑(Art Editor): 沈建成(SHEN Jiancheng), 陆燕玲(LU Yanling), 钱苗苗(QIAN Miaomiao)

编辑助理(Editorial Assistant): 韦旭华(WEI Xuhua)

广告、发行负责(Advertisement Manager): 陶旭辉(TAO Xuhui), 欧阳怡(OUYANG Yi)

药物固体纳米晶体稳定性关键影响因素的研究进展

刘 阳, 谢 锦, 许俊男, 岳鹏飞*, 杨 明*

(江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室, 江西南昌 330004)

摘要: 固体纳米晶体是在纳米混悬剂基础上发展起来的一种新型纳米技术, 其遇水后可再分散成纳米混悬状态, 比表面积大, 可显著提高药物的溶出速度和口服生物利用度, 成为难溶性药物给药系统研究的热点。本文以药物、稳定剂与支架剂的理化属性为切入点, 重点综述了影响纳米晶体稳定性的关键因素的研究进展, 期望为该递药系统的发展提供借鉴与思考。

关键词: 纳米晶体; 稳定剂; 药物性质; 支架剂; 综述

中图分类号: R944.9 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2018)08-1073-10

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.004

据统计, 全世界已开发上市的化学实体中有40%以上为难溶性化合物^[1], 因溶解度等问题在制剂开发利用中受到限制。难溶性药物的给药研究一直是药剂学研究的热点与难点。纳米技术与药学相结合, 从而衍生出了纳米药物(粒径大小1~1 000 nm)。根据纳米药物存在形式可分为纳米载体药物(借助于载体材料使药物分散在载体中纳米化, 如纳米粒、纳米脂质载体、纳米乳)与纳米晶体药物(药物本身纳米化)。前者属载体型纳米系统^[2], 制备工艺复杂、载药量较低、稳定性差; 后者属于非载体型纳米系统, 一般不借助任何载体, 为纯药物纳米结晶颗粒在少量稳定剂与支架剂的稳定作用下形成的固体分散体系^[3~7], 因此固体纳米晶体(solid nanocrystals)已成为难溶性药物给药系统研究的热点之一。本文从药物、稳定剂等理化属性方面综述其对固体纳米晶体稳定性影响的研究进展, 期望为纳米晶体制剂技术的发展提供借鉴与思考。

收稿日期: 2017-09-01

基金项目: 国家自然科学基金项目(81560656, 81760715)、江西省自然科学基金项目(20161BAB205221)、江西省杰出青年人才资助计划(20162BCB23033)。

作者简介: 刘 阳(1994—), 硕士研究生, 专业方向: 药物新剂型与新技术。

通信联系人: 岳鹏飞(1982—), 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事药物新剂型与新技术研究。

Tel(Fax): 0791-87118658

E-mail: ypfpharm@126.com

杨 明(1962—), 博士, 教授, 博士生导师, 从事药物新剂型与新技术研究。

E-mail: yangming16@126.com

1 固体纳米晶体的特色优势

固体纳米晶体是在纳米混悬剂(nanosuspensions)基础上发展起来的一种新型纳米技术(二者的对比分析见表1)。固体纳米晶体指药物以纳米晶体状态高度分散于支架剂中形成的固体分散体系, 也称为固体化的纳米混悬剂, 其遇水后可再分散成纳米混悬状态。如图1所示, 药物纳米晶体比表面积大, 提高了药物的可润湿性、饱和溶解度及溶出速度^[8]; 可增强与生物膜的黏附性, 延长体内滞留时间, 从而有效地提高药物的生物利用度^[9]; 可作为中间制剂技术, 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^[10]。

2 固体纳米晶体稳定性关键影响因素

如图2所示, 固体纳米晶体的制备过程主要分为2步: 药物纳米化与固体化。药物纳米化的方法主要分为两大类: Bottom-up技术与Top-down技术, 具体包括微量沉淀法(PCT)、介质研磨法(WBM)、高压均质法(HPH)、联用技术等^[11], 而固体化的方法包括冷冻干燥(FD)、喷雾干燥(SD)与喷雾冷冻干燥(SFD)技术等^[12]。其中均质压力、均质循环次数、研磨速度、介质大小、研磨时间、良溶剂与反溶剂比例、搅拌速度等, 以及冻干过程的预冻温度、升温速度、升华温度, 喷雾干燥的进风温度、雾化压力、出风温度等是影响固体纳米晶体粒径大小及其稳定性的关键工艺因素^[13]。表2列出了不同模型药物固体纳米晶体的关键工艺参数。

Zhang等运用高压均质技术与喷雾干燥技术制

表1 固体纳米晶体与纳米混悬液的对比分析
Tab.1 Comparisons of Solid Nanocrystals and Nanosuspensions

项目	固体纳米晶体	纳米混悬液
示意图		
范围	难溶性药物	难溶性药物
分散形式	固体分散体系	胶体分散体系
载药能力	高	低
制备方法	纳米化与固体化两步	高压均质、介质研磨、微量沉淀等
稳定性	相对稳定	热力学与动力学不稳定体系

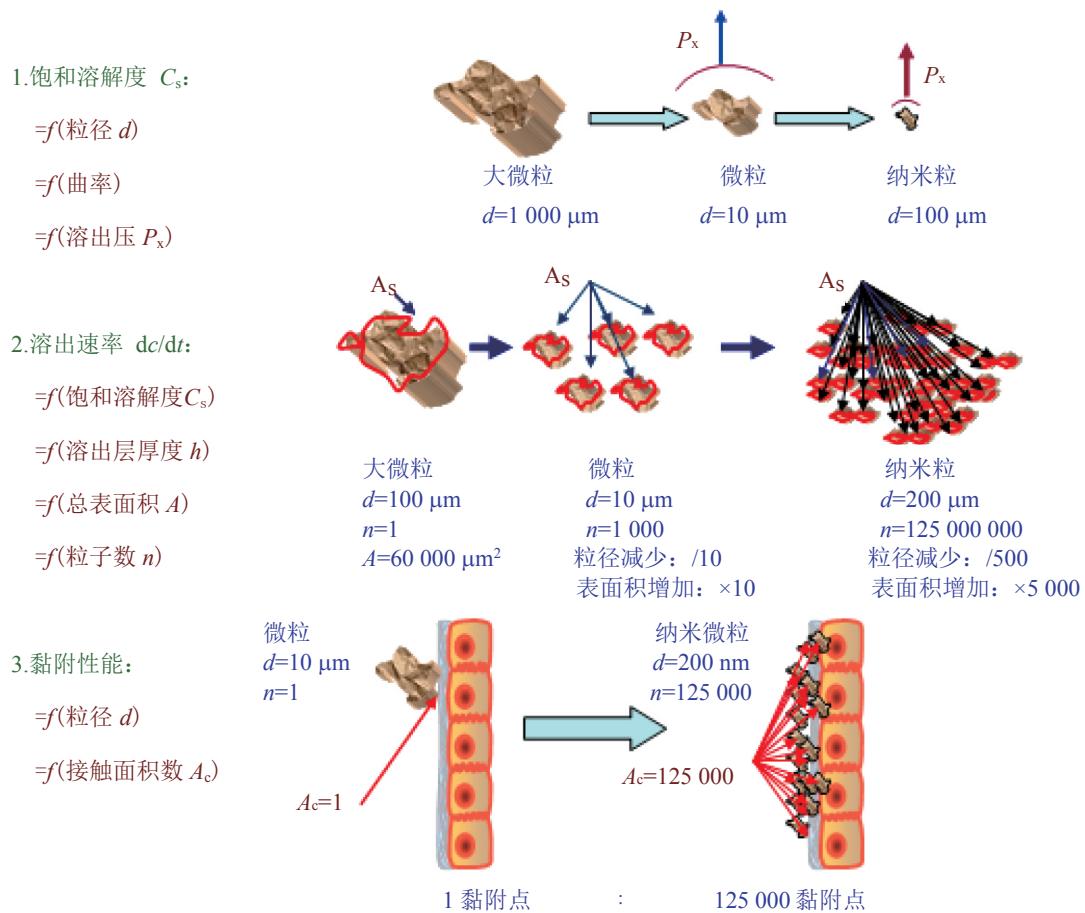


图1 纳米晶体的改善药物溶出与生物利用度的原理示意图
Fig.1 A Schematic Diagram on Mechanism of Drug Nanocrystals Improving the Dissolution and Oral Bioavailability

表 2 不同工艺制备的药物固体纳米晶体的研究实例
Tab.2 Study Cases on Solid Nanocrystals Prepared by Different Processes

药物	纳米化			固化		粒径/nm	参考文献
	稳定剂	方法	工艺参数	干燥方法及参数	支架剂		
洛伐他汀	聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) K17	HPH	20 次循环, 130 MPa	SD(进风温度 70 °C, 雾化压力 130 kPa)	PVPK17	375	[14]
伊曲康唑	泊洛沙姆(P188、 P407)	PCT+HPH	15 次循环, 80 MPa	SD(进风温度 90 ~ 100 °C, 出口温度 40 ~ 60 °C)	甘露醇	456	[15]
布洛芬	羟丙甲纤维素 (HPMC), 聚乙二醇 1000 维生素E琥珀酸 酯(TPGS)	WBM	180 min, 200 r/min	SD(进风温度 70 °C, 出口温度 50 °C)	甘露醇	533	[16]
苯妥英	PVP	WBM	12 min, 2 700 r/min	SFD(-40 °C冻干 24 h)	PVP	168	[17]
萘普生	HPMC、Tween-80	WBM	180 min, 2 000 r/min	SD(进风温度 150 °C)	乳糖, 海藻糖	282	[18]
阿瑞匹坦	PVP、TPGS、十二烷 基硫酸钠(SDS)、羟 丙纤维素(HPC)	WBM	231 min, 200 r/min	FD(-40 °C冻干 72 h)、SD(进风温度 100 °C, 出口温度 74 ~ 83 °C)	蔗糖, 甘露醇	312	[19]
白藜芦醇	Tween-80、P188、 P407	WBM	2 h, 1 200 r/min	FD(-20 °C冻干 24 h)	甘露醇	305	[20]
黄芩苷	TPGS、微晶纤维素 与羧甲纤维素钠的共 聚物(MCCS)	HPH	25 次循环, 85 MPa	FD(-20 °C冻干 48 h)	蔗糖	477	[21]
葛根素	SDS	HPH	20 次循环, 100 MPa	FD(-20 °C冷冻 4 h, -45 °C冻干 12 h)	SDS	229	[22]
去氢骆驼 蓬碱	TPGS、Tween-80、 Cremphor RH40	HPH	30 次循环, 120 MPa	FD(-20 °C冻干 12 h)	海藻糖, 甘露 醇, 山梨醇	576	[23]
穿心莲 内酯	PVP K30、TPGS	HPH	30 次循环, 100 MPa	SD(进风温度 120 °C, 出口温度 57 ~ 83 °C)	乳糖, 微晶纤 维素	522	[24]
熊去氧 胆酸	Tween-80、P188、 TPGS、HPMC	PCT+HPH	20 次循环, 100 MPa	FD(-40 °C冷冻 60 min, -20 °C冻干 8 h)	蔗糖, 葡萄糖	600	[25]
黄芩素	Tween-80、P188	PCT+HPH	10 次循环, 100 MPa	减压干燥(VD)(40 °C干燥 24 h)	P188	335	[26]
金丝桃素	SDS、PVP	HPH	20 次循环, 140 MPa	FD(-60 °C冷冻 12 h, -40 °C冻干 24 h)	甘露醇, 山 梨醇	405	[27]
齐墩果酸	P188	PCT+HPH	20 次循环, 100 MPa	FD(-40 °C冻干 72 h)	山梨醇	284.9	[28]
槲皮素	P188	PCT+HPH	20 次循环, 150 MPa	VD(40 °C干燥 24 h)	P188	251	[29]
葛根黄酮	P188、HPMC	HPH	15 次循环, 150 MPa	FD(-40 °C冻干 24 h)	甘露醇	479.7	[30]

备了再分散稳定性良好的洛伐他汀纳米晶体^[14]。考察了均质工艺(20、50与80 MPa均质2次, 130 MPa均质20次)和聚乙烯吡咯烷酮类稳定剂(PVP K17、PVP K12、PVP K30)对纳米晶体粒径大小及稳定性的影响,结果显示以浓度为20%的PVP K17为稳定剂制备的纳米晶体粒径大小为375 nm,稳定性好;采用的喷雾干燥进风温度为110 °C、雾化压力为130 kPa,考察了PVP K17、十二烷基硫酸钠(SDS)等稳定剂对固体纳米晶体再分散性能的影响,结果表明20%的PVP K17与5% SDS(相对于药物的质量)联用可显著改善纳米晶体的再分散稳定性。Niwa等运用介质研磨技术与喷雾冷冻干燥技术制备苯妥英纳米晶体^[17],以PVP为稳定剂,研磨工艺条件为氧化锆珠介质(0.3 mm)60 g,

研磨转速为2 700 r/min,研磨时间12 min;喷雾冷冻干燥工艺参数为:雾化速率20 ml/min,雾化压力50 kPa,冷冻介质为液氮(-196 °C),升华干燥温度-40 °C,干燥压力5 Pa,干燥时间24 h,结果显示12.5%的PVP(相对于药物的质量)制备的纳米晶体粒径大小为168 nm,多分散系数0.16,具备较小的粒径大小与良好的再分散性能。Yue等运用高压均质技术联合冷冻干燥技术制备黄芩苷固体纳米晶体^[21],采用效应面优化法优化高压均质工艺,最佳制备工艺为均质压力85 MPa,均质循环次数25次,聚乙二醇1000维生素E琥珀酸酯(TPGS)用量10%,微晶纤维素与羧甲纤维素钠的共聚物(MCCS)用量10%,制得的黄芩苷纳米晶体的平均粒径大小500 nm;采用的冷冻干燥工艺为升华干燥

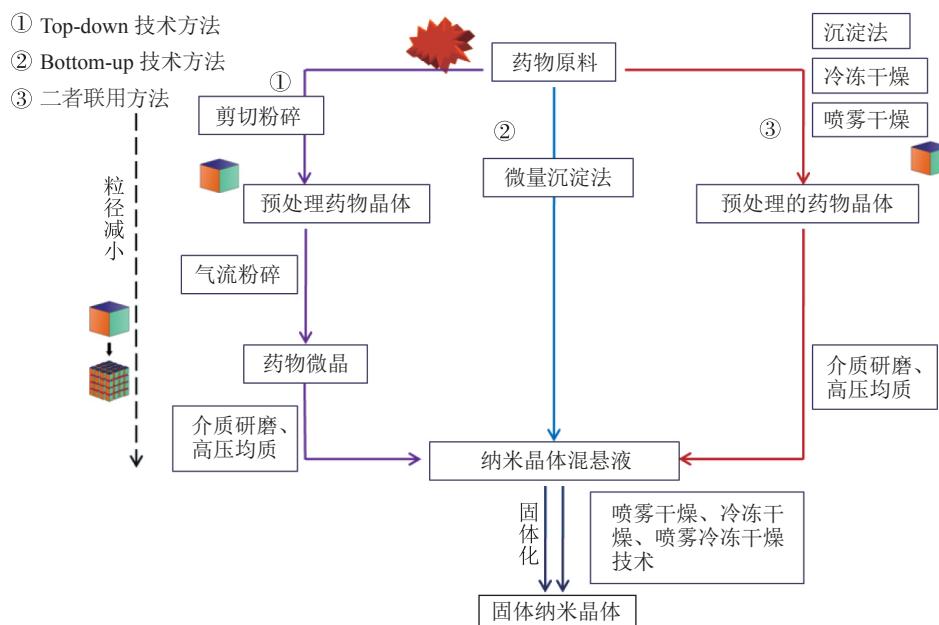


图2 固体纳米晶体的制备方法
Fig.2 Preparation Methods of Solid Nanocrystals

温度为-20 °C，干燥压力为1 MPa，考察了支架剂蔗糖的浓度对黄芩苷固体纳米晶体再分散性能的影响，结果显示蔗糖的浓度对黄芩苷固体纳米晶体的再分散系数没有显著影响，这可能与稳定剂TPGS与MCCS的作用有关。

综上所述，药物纳米晶体的稳定性与制备工艺因素有关，而药物以及支架剂的理化属性等因素对固体纳米晶体稳定性也具有重要影响。下文将详细阐述稳定剂、药物以及支架剂的理化属性对固体纳米晶体稳定性的影响。

2.1 稳定剂的性质

药物纳米晶体纳米化制备过程中，随着药物粒径减小，比表面积和表面能显著增大，易发生聚结、晶体长大等奥斯瓦尔德熟化现象。通常使用适量的稳定剂来抑制纳米晶体粒子的成长速率。良好的稳定剂能够有效地与药物纳米晶体的疏水性表面吸附，提供给纳米晶体粒子足够的空间位阻或静电排斥力，以防止粒子聚集。一般选用的稳定剂分为两大类：表面活性剂类如SDS、泊洛沙姆(P188、P407)、TPGS、十二烷基磺酸钠(SLS)、Tween-80、Cremphor RH40等，聚合物类

如PVP K30、羟丙甲纤维素(HPMC)、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙纤维素(HPC)、甲基纤维素(MC)、聚乙烯醇(PVA)、海藻酸钠等^[31-38]。此外，还有天然皂苷与食物蛋白作为稳定剂的研究，如天然皂苷、乳清分离蛋白、大豆分离蛋白、β-乳球蛋白等^[39-41]。而稳定剂的表面张力、黏度、相对分子质量、亲水与疏水基团、表面电位及浓度等属性可能影响药物纳米晶体的稳定性。

2.1.1 稳定剂的黏度

Yue等以药物纳米晶体的稳定性作为指标，研究了聚合物稳定剂[HPMC、PVP K30、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、MCCS]与表面活性剂类稳定剂(P188、P407、Tween-80、SDS、Cremphor RH40与TPGS)等对黄芩苷、葛根素、熊去氧胆酸、柚皮素、冬凌草甲素、齐墩果酸、白藜芦醇和吴茱萸次碱8种模型药物纳米晶体稳定性的影响^[42]。结果表明，采用表面活性剂类稳定剂制备的药物纳米晶体的稳定性明显优于采用聚合物稳定剂的制品，这与其具有低黏度与高表面活性的性质有关。表面活性剂类稳定剂更易吸附到药物纳米晶体的表面，降低药物的表面张力，更好地润湿药物，有利

于提高均质过程的均质效率，减少均质过程中药物粒子的聚结。Van Eerdenbrugh 等也系统考察了聚乙烯醇 - 聚乙二醇接枝共聚物 (PVA-PEG)、P188、Tween-80、Cremphor RH40、TPGS、PVP K30、PVP K90、HPMC、HPC、HEC、MC、PVA、海藻酸钠等 13 种稳定剂对药物纳米晶体混悬剂稳定性的影响^[43]，结果表明，半合成高聚物如 HPMC、HPC、HEC、海藻酸钠等稳定能力较差，高浓度的线性合成高分子 PVP K30、PVP K90 等则显示较好的稳定作用，推测其可能因为线性合成高分子聚合物可以提供更合适的黏度与立体屏障作用有关。

2.1.2 临界胶束浓度 (CMC)

稳定剂的 CMC 影响药物纳米晶体的稳定性。Deng 等研究了稳定剂 Pluronic F127 临界胶束浓度 (7.19×10^{-5} mol/L) 对紫杉醇纳米晶体的影响^[44]，考察了紫杉醇与 F127 的不同质量比 (1 : 5、1 : 10、1 : 20 和 1 : 30) 对药物纳米晶体稳定性的影响，结果表明紫杉醇与 F127 比例为 1 : 5 时制备的紫杉醇纳米晶体更稳定，其原因是紫杉醇与 F127 比例为 1 : 10、1 : 20 和 1 : 30 时，F127 的浓度大于其 CMC，过量的 F127 会在溶液中形成胶束而增溶部分药物，从而易发生奥斯瓦尔德熟化现象而不利于药物纳米晶体的稳定。同样，Kesisoglou 等报道合适的稳定剂与药物的比例为 0.05 : 1 ~ 0.5 : 1^[45]。

2.1.3 亲水亲油平衡 (HLB) 值

稳定剂的 HLB 值与药物纳米晶体稳定性有关。稳定剂分子的疏水链端决定了其能否吸附到药物纳米晶体的表面，而其亲水链端能帮助药物纳米晶体更好地分散于水中保持稳定，因此稳定剂分子必须具有合适的亲水链端与疏水链端组成比例，选择合适 HLB 值的稳定剂对纳米晶体粒径的稳定至关重要。如 Rachmawati 等运用高压均质法，研究了 5 种不同 HLB 值的稳定剂 TPGS、SDS、PVP、PVA、CMC-Na 对姜黄素纳米晶体稳定性的影响^[46]。结果表明，5 种稳定剂对姜黄素纳米晶体稳定能力的顺序为 TPGS>SDS>PVP>PVA>CMC-Na。TPGS 作为稳定剂制备的姜黄素纳米晶体的粒径最小，TPGS 的 HLB 值为 13，其具有亲水性的尾部长链

(polyethylene glycol) 与疏水性的头部 (tocopherol succinate)，凭借合适的黏度与表面活性，可用作纳米晶体制备的一种良好的稳定剂。Van Eerdenbrugh 等研究也证实了 TPGS 对药物纳米晶体有稳定作用^[43]，并阐释了 TPGS 的疏水特性与纳米晶体的稳定性能密切相关。Lee 等研究了带有不同比例亲水链段 (赖氨酸) 与疏水链段 (苯丙氨酸或亮氨酸) 的氨基酸共聚物对药物纳米晶体制备的影响，结果表明共聚物的疏水链段比例高于 15% 才能具有较好的稳定效果^[47—48]。

2.1.4 表面电位

表面电位绝对值超过 30 mV 被认为是静电稳定的纳米晶体。静电稳定主要是通过离子型表面活性剂或带电荷的聚合物吸附到粒子表面实现的。常用的离子型表面活性剂如 Tween-80、SLS、SDS 和多库酯钠 (docusate sodium, DOSS) 等。Owen 等报道溶解度 $>10 \mu\text{mol/L}$ 或 $\log P < 3.5$ 的阳离子不能有效吸附到纳米晶体粒子表面，不能给予纳米晶体粒子表面足够的电荷^[49]。然而，在联合非离子聚合物作稳定剂的条件下，电位绝对值要求不低于 20 mV 即可。Singh 等将 HPMC 与 SLS 联用作为稳定剂制备格列本脲纳米晶体^[32]，研究表明纳米晶体的表面电位受非离子型聚合物 HPMC 浓度的影响显著，当 HPMC 的比例较低时，纳米晶体的表面电位随 SLS 浓度的升高而增大，然而 HPMC 的比例较高时，纳米晶体的表面电位受 SLS 浓度的影响不显著。Singare 等也报道了相似的试验结果^[50]。

此外，稳定剂的表面能^[51]、温度^[52]、pH 值^[41]，也在一定程度上影响药物纳米晶体的稳定性，然而相关的机制仍有待进一步深入研究。

2.2 药物的理化性质

药物纳米晶体制备过程中的晶体稳定性与药物的理化属性有关，药物的疏水性、内聚能、多晶型等性质直接影响纳米晶体的粒径大小及稳定性。

2.2.1 药物的疏水性与热力学特性

George 等选择了萘普生等 6 种具有不同的相对分子质量、熔点、溶解性、 $\log P$ 、 pK_a 与热焓的模型药物，考察了不同模型药物制备的药物纳米晶体

的稳定性^[53]。结果表明, 药物的logP和热焓与纳米晶体的稳定性具有一定的相关性, 具有低热焓和低logP的药物制备的纳米晶体稳定性较差, 而具有高热焓和高logP的药物是制备纳米晶体的理想药物。Yue等以药物纳米晶体纳米化与固体化成功率作为评价指标, 系统研究了黄芩苷等8种模型药物理化性质参数与成功率的相关性^[42]。结果表明, 药物的内聚能和疏水性(或润湿性)与药物纳米晶体纳米化和固体化的成功率具有明显的相关性。相比于低内聚能的药物, 具有高内聚能的药物在纳米化与固体化过程中易形成稳定的纳米晶体, 而低内聚能的药物在纳米化与固体化过程中更易出现粒子的聚结与长大, 同时观察到药物表面疏水性质是药物纳米晶体聚结的主要诱发因素, 并且也是控制药物纳米晶体再分散稳定性能的决定性因素。Yue等提出应根据药物的理化性质选择合适的稳定剂, 以提高药物纳米晶体稳定性^[42], 制备纳米晶体的理想药物模型应具备较高的内聚能($E>30\text{ kJ/g}$)和润湿系数 k ($k>0.15$), 而较差的药物模型则内聚能($E<25\text{ kJ/g}$)和润湿系数($k<0.05$)较低, 这为选择合理的稳定剂制备稳定的药物固体纳米晶体提供了指导思路, 避免了盲目的尝试与实践, 大大节约了试验成本。

2.2.2 药物的多晶型特征

药物的多晶型也在一定程度上影响药物纳米晶体的稳定性^[54]。Sharma等比较了一种具有2种晶型的抗肿瘤药物SN30191的纳米晶体稳定性^[55]。Lai等对典型的多晶型药物双氯芬酸(DCF1与DCF2)纳米晶体进行制备与评价, 扫描电镜结果表明2种晶型制备的纳米晶体形态各异, 且纳米晶体的溶出与稳定性显著不同^[56]。

2.2.3 其他理化性质

Van Eerdenbrugh等研究了药物的理化性质, 如相对分子质量、熔点、溶解度、密度等参数, 与药物纳米晶体稳定性相关性^[43]。结果表明, 药物的上述理化性质与药物纳米晶体稳定性无明显的相关性趋势, 其原因可能是这些理化性质参数大都是由药物的分子结构本质(如相对分子质量)决定的,

或者属于体积属性(如熔点、密度), 或者是由分子结构与体积属性共同决定的性质(如溶解度)。此外, Torrado等的研究表明高压均质过程中, 药物的弹性形变或塑性形变等机械特性可能会对药物纳米晶体的稳定性产生影响^[57]。

2.3 支架保护剂的理化属性

为了减少纳米晶体固体化过程中的损伤并维持纳米晶体的再分散性能, 加入合适的支架保护剂至关重要。常用的支架保护剂有糖类或多元醇类、聚合物、表面活性剂、氨基酸等, 支架剂的理化性质会显著影响固体纳米晶体的再分散稳定性。

2.3.1 支架剂的玻璃化转变温度与渗透压

糖类或多元醇类支架剂的高玻璃化温度有利于纳米晶体体系固化冻结过程中形成玻璃化保护, 减轻冰晶形成对纳米晶体产生的冻结损伤作用, 而高渗透压与容积作用阻止了纳米晶体固体化过程中的彼此聚结, 并减少了粒子接近时的机械压力, 同时有利于复溶时水分的润湿与渗透作用, 从而有利于纳米晶体的稳定。Yue等以纳米晶体再分散稳定性为评价指标, 系统研究了不同类型的保护剂葡萄糖、蔗糖、乳糖、海藻糖、甘露醇、山梨醇和聚乙二醇(PEG)4000的理化性质(如溶解度、相对分子质量、熔点、玻璃化温度、渗透压等参数)与黄芩苷、熊去氧胆酸、吴茱萸次碱、冬凌草甲素、齐墩果酸、白藜芦醇、穿心莲内酯、柚皮素等药物制备的固体纳米晶体再分散性能之间的相关规律, 经Pearson相关分析确定了冻干保护剂影响纳米晶体固化后再分散稳定性的关键理化因素为玻璃化温度与渗透压^[58-59]。Kumar等考察了具有不同玻璃化转变温度的糖类冻干保护剂在纳米晶体冷冻干燥或喷雾干燥过程中的作用, 结果表明具有高玻璃化转变温度的乳糖、海藻糖、麦芽糊精等具有更好的保护作用^[60]。

2.3.2 支架剂的空间结构

高分子聚合物等物质凭借自身的分子孔隙或大分子立体屏障作用, 可以抑制纳米晶体固体化过程中的聚结而维持纳米晶体的稳定。文献考察了角叉菜胶、明胶和藻酰酸等聚合物作为伊曲康唑纳米晶体保护剂的稳定作用^[61]。结果表明, 0.5%~3%

的聚合物可显著抑制纳米晶体冷冻干燥固化过程中的聚结，推测聚合物保护剂与稳定剂之间的立体干扰作用可能是阻止药物纳米晶体产生聚结的关键原因。Dan 等研究了支架剂 M CCS 对药物固体纳米晶再分散稳定性的影响规律，揭示了 M CCS 形成的立体网状结构可以有效抑制固体纳米晶体的聚结，使其具有出色的再分散性能^[62]。

2.3.3 支架剂的表面活性属性

支架剂的表面活性特征也是影响纳米晶体稳定性重要因素，因为具有表面活性特性的支架剂可以吸附在纳米晶体粒子的周围，形成一层亲水修饰层，降低粒子间的表面张力，从而阻止纳米晶体粒子间的聚结。研究考察了天然表面活性成分甘草皂苷、三七皂苷作为药物固体纳米晶体支架剂的作用^[39-40]，结果表明，皂苷类稳定剂的表面活性属性可以减轻纳米晶体在冷冻干燥或喷雾干燥固化过程中的固化损伤。He 等研究了乳清分离蛋白、大豆分离蛋白、β-乳球蛋白等对药物纳米晶体的保护作用^[41]，结果证明天然蛋白类成分对药物纳米晶体稳定性具有有效保护作用，分析其原因可能与天然蛋白类成分的表面活性有关。

3 结语

固体纳米晶体技术为解决难溶性药物的给药问题提供了一种新的技术方法。然而，如何提高药物纳米化过程中的稳定性、维持固体纳米晶体再分散仍呈纳米状态，以及影响其再分散稳定性的机制研究仍是亟待解决的关键问题。进一步加强影响固体纳米晶体稳定性机制的相关基础研究，为获得稳定的、再分散性能良好的固体纳米晶体提供更有力的理论依据，将有利于纳米晶体技术的应用与发展。

参考文献：

- [1] LIPINSKI CA. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2000, **44**(1): 235-249.
- [2] KRISHNAIAH Y S R. Pharmaceutical technologies for enhancing oral bioavailability of poorly soluble drugs [J]. *J Bioequivalence Bioavail*, 2010, **2**(2): 28-36.
- [3] RABINOW B E. Nanosuspensions in drug delivery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, **3**(9): 785-796.
- [4] ZHENG A, SHI J. Research progress in nanocrystal drugs [J]. *J Int Pharm Res*, 2012, **39**(3): 177-183.
- [5] KOBERSKI S, OFORI-KWAKYE K, MÜLLER R H, et al. Resveratrol nanosuspensions for dermal application-production, characterization, and physical stability [J]. *Pharmazie*, 2009, **64**(11): 741-747.
- [6] GHOSH I, BOSE S, VIPPAGUNTA R, 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**(1/2): 260-268.
- [7] MALAMATARI M, SOMAVARAPU S, TAYLOR K M, et al. Solidification of nanosuspensions for the production of solid oral dosage forms and inhalable dry powders [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, **13**(3): 435-450.
- [8] 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.
- [9] KECK C M, MÜLLER R H. Drug nanocrystals of poorly soluble drugs produced by high pressure homogenisation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, **62**(1): 3-16.
- [10] SHEGOKAR R, MÜLLER R H. Nanocrystals: industrially feasible multifunctional formulation technology for poorly soluble actives [J]. *Int J Pharm*, 2010, **399**(1/2): 129-139.
- [11] 谢元彪, 许俊男, 陈颖翀, 等. 纳米晶体技术在难溶性药物中的应用进展与思考[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2016, **18**(10): 1788-1793.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] ZHANG X, GUAN J, NI R, et al. Preparation and solidification of redispersible nanosuspensions [J]. *J Pharm Sci*, 2014, **103**(7): 2166-2176.
- [15] CHAUBAL M V, POPESCU C. Conversion of nanosuspensions into dry powders by spray drying: a case study [J]. *Pharm Res*, 2008, **25**(10): 2302-2308.
- [16] MALAMATARI M, SOMAVARAPU S, KACHRIMANIS K, et al. Preparation of respirable nanoparticle agglomerates of the low melting and ductile drug ibuprofen: impact of

- formulation parameters [J]. *Powder Technol*, 2017, **38**: 123-134.
- [17] NIWA T, DANJO K. Design of self-dispersible dry nano-suspension through wet milling and spray freeze-drying for poorly water-soluble drugs [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, **50**(3/4): 272-281.
- [18] KUMAR S, SHEN J, ZOLNIK B, et al. Optimization and dissolution performance of spray-dried naproxen nanocrystals [J]. *Int J Pharm*, 2015, **486**(1/2): 159-166.
- [19] TOZIOPPOULOU F, MALAMATARI M, NIKOLAKAKIS I, et al. Production of aprepitant nanocrystals by wet media milling and subsequent solidification [J]. *Int J Pharm*, 2017, **533**(2): 324-334.
- [20] LIU T, YAO G, LIU X, et al. Preparation nanocrystals of poorly soluble plant compounds using an ultra-small-scale approach [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, **18**(7): 2610-2617.
- [21] YUE PF, LI Y, WAN J, et al. Process optimization and evaluation of novel baicalin solid nanocrystals [J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, **8**: 2961-2973.
- [22] YI Y, TU L, HU K, et al. The construction of puerarin nanocrystals and its pharmacokinetic and *in vivo-in vitro* correlation (IVIVC) studies on beagle dog [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, **133**: 164-170.
- [23] YUE P, WANG C, DAN J, et al. The importance of solidification stress on the redispersibility of solid nanocrystals loaded with harmine [J]. *Int J Pharm*, 2015, **480**(1/2): 107-115.
- [24] XU J, MA Y, XIE Y, et al. Design and evaluation of novel solid self-nanodispersion delivery system for andrographolide [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, **18**(5): 1572-1584.
- [25] MA Y Q, ZHANG Z Z, LI G, et al. Solidification drug nanosuspensions into nanocrystals by freeze-drying: a case study with ursodeoxycholic acid [J]. *Pharm Dev Technol*, 2016, **21**(2): 180-188.
- [26] 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.
- [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] 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.
- [29] GAO L, LIU G, WANG X, et al. Preparation of a chemically stable quercetin formulation using nanosuspension technology [J]. *Int J Pharm*, 2011, **404**(1/2): 231-237.
- [30] 罗开沛, 李小芳, 罗 佳, 等. 纳米混悬技术在中药制剂中的应用及发展趋势[J]. 中草药, 2016, **47**(6): 865-871.
- [31] VAN EERDENBRUGH B, VAN DEN MOOTER 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.
- [32] SINGH S K, SRINIVASAN K K, GOWTHAMARAJAN K, et al. Investigation of preparation parameters of nanosuspension by top-down media milling to improve the dissolution of poorly water-soluble glyburide [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, **78**(3): 441-446.
- [33] VAN EERDENBRUGH B, VERCROYSE 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.
- [34] WANG Y, LI X, WANG L, et al. Formulation and pharmacokinetic evaluation of a paclitaxel nanosuspension for intravenous delivery [J]. *Int J Nanomedicine*, 2011, **6**: 1497-1530.
- [35] MAHMOUD K A, MENA J A, MALE K B, et al. Effect of surface charge on the cellular uptake and cytotoxicity of fluorescent labeled cellulose nanocrystals [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2010, **2**(10): 2924-2932.
- [36] DHAPTE V, POKHARKAR V. Polyelectrolyte stabilized antimalarial nanosuspension using factorial design approach [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2011, **7**(1): 139-141.
- [37] QUAN P, SHI K, PIAO H, et al. A novel surface modified nitrendipine nanocrystals with enhancement of bioavailability and stability [J]. *Int J Pharm*, 2012, **430**(1/2): 366-371.
- [38] SHARMA P, GARG S. Pure drug and polymer based nanotechnologies for the improved solubility, stability, bioavailability and targeting of anti-HIV drugs [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2010, **62**(4/5): 491-502.
- [39] CHEN Y, LIU Y, XU J, et al. a natural triterpenoid saponin as multifunctional stabilizer for drug nanosuspension powder [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2017, **18**(7): 2744-2753.

- [40] XIE Y, MA Y, XU J, et al. *Panax notoginseng* saponins as a novel nature stabilizer for poorly soluble drug nanocrystals: a case study with baicalein [J]. *Molecules*, 2016, **21**(9): E1149.
- [41] HE W, LU Y, QI J, et al. Food proteins as novel nanosuspension stabilizers for poorly water-soluble drugs [J]. *Int J Pharm*, 2013, **441**(1/2): 269-278.
- [42] YUE P F, LI Y, WAN J, et al. Study on formability of solid nanosuspensions during nanodispersion and solidification: I. Novel role of stabilizer/drug property [J]. *Int J Pharm*, 2013, **454**(1): 269-277.
- [43] VAN EERDENBRUGH B, VERMANT J, MARTENS J A, et al. A screening study of surface stabilization during the production of drug nanocrystals [J]. *J Pharm Sci*, 2009, **98**(6): 2091-2103.
- [44] DENG J, HUANG L, LIU F. Understanding the structure and stability of paclitaxel nanocrystals [J]. *Int J Pharm*, 2010, **390**(2): 242-249.
- [45] KESISOGLOU F, PANMAI S, WU Y. Nanosizing--oral formulation development and biopharmaceutical evaluation [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007, **59**(7): 631-644.
- [46] RACHMAWATI H, AL SHAAL L, MÜLLER R H, et al. Development of curcumin nanocrystal: physical aspects [J]. *J Pharm Sci*, 2013, **102**(1): 204-214.
- [47] LEE J, LEE S J, CHOI J Y, et al. Amphiphilic amino acid copolymers as stabilizers for the preparation of nanocrystal dispersion [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2005, **24**(5): 441-449.
- [48] LEE M K, KIM S, AHN C H, et al. Hydrophilic and hydrophobic amino acid copolymers for nano-communition of poorly soluble drugs [J]. *Int J Pharm*, 2010, **384**(1/2): 173-180.
- [49] OWEN H, GRAHAM S, WERLING J O, et al. Anion effects on electrostatic charging of sterically stabilized, water insoluble drug particles [J]. *Int J Pharm*, 2009, **368**(1/2): 154-159.
- [50] SINGARE D S, MARELLA S, GOWTHAMRAJAN K, et al. Optimization of formulation and process variable of nanosuspension: an industrial perspective [J]. *Int J Pharm*, 2010, **402**(1/2): 213-220.
- [51] CHOI J Y, YOO J Y, KWAK H S, et al. Role of polymeric stabilizers for drug nanocrystal dispersions [J]. *Curr Appl Phys*, 2005, **5**(5): 472-474.
- [52] LO C L, LIN S J, TSAI H C, et al. Mixed micelle systems formed from critical micelle concentration and temperature-sensitive diblock copolymers for doxorubicin delivery [J]. *Biomaterials*, 2009, **30**(23/24): 3961-3970.
- [53] GEORGE M, GHOSH I. Identifying the correlation between drug/stabilizer properties and critical quality attributes (CQAs) of nanosuspension formulation prepared by wet media milling technology [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, **48**(1/2): 142-152.
- [54] SINGHAL D, CURATOLO W. Drug polymorphism and dosage form design: a practical perspective [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, **56**(3): 335-347.
- [55] SHARMA P, ZUJOVIC Z D, BOWMAKER G A, et al. Evaluation of a crystalline nanosuspension: polymorphism, process induced transformation and *in vivo* studies [J]. *Int J Pharm*, 2011, **408**(1/2): 138-151.
- [56] LAI F, SINICO C, ENNAS G, et al. Diclofenac nanosuspensions: influence of preparation procedure and crystal form on drug dissolution behaviour [J]. *Int J Pharm*, 2009, **373**(1/2): 124-132.
- [57] TORRADO G, FRAILE S, TORRADO S, et al. Process-induced crystallite size and dissolution changes elucidated by a variety of analytical methods [J]. *Int J Pharm*, 1998, **166**(1): 55-63.
- [58] 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**(1/2): 35-48.
- [59] YUE P, XIAO M, XIE Y, et al. The roles of vitrification of stabilizers/matrix formers for the redispersibility of drug nanocrystals after solidification: a case study [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2016, **17**(6): 1274-1284.
- [60] KUMAR S, GOKHALE R, BURGESS D J. Sugars as bulking agents to prevent nano-crystal aggregation during spray or freeze-drying [J]. *Int J Pharm*, 2014, **471**(1/2): 303-311.
- [61] 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.
- [62] DAN J, MA Y, YUE P, et al. Microcrystalline cellulose-carboxymethyl cellulose sodium as an effective dispersant for drug nanocrystals: a case study [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, **136**: 499-506.

Research Progress of Key Factors Influencing Stability of Solid Nanocrystals

LIU Yang, XIE Jin, XU Junnan, YUE Pengfei*, YANG Ming*

(Key Lab. of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education,
Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004)

ABSTRACT: Solid nanocrystals are a new type of nanotechnology based on the nanosuspensions, which can redisperse into colloid suspensions after rehydration. Solid nanocrystals exhibit large surface area so as to significantly improve the dissolution rate and bioavailability of poorly soluble drugs. Development of solid nanocrystals has become a hot spot of drug delivery system. Stability is an important difficulty that affecting production and application of nanocrystals. It is well known that process parameters are key factors influencing stability of solid nanocrystals. However, the impacts of the properties of drugs, stabilizers and matrix formers on stability of solid nanocrystals are scarcely reviewed. In this paper, the research progress of the key factors affecting the stability of nanocrystals during the nanocrystallization and solidification is systematically summarized. It is expected to provide references for the development of the solid nanocrystals for poorly soluble drugs.

Key Words: nanocrystal; stabilizer; drug property; matrix former; review

