

论 著

(药学研究)

盐酸西那卡塞纳米结晶的制备及体外溶出度研究

张庆明, 徐云燕, 夏 超

【摘要】 目的 探讨盐酸西那卡塞纳米结晶(CINA-NCs)的制备,并进行体外溶出度研究。**方法** 采用沉淀-超声法制备 CINA-NCs。基于单因素法和响应面法(Box-Behnken)设计对制备工艺和处方进行优化,以粒径和多分散指数(PDI)为指标,获得制备的最佳工艺条件。采用冷冻干燥法制备纳米结晶粉体,并用扫描电镜(SEM)、差示扫描量热仪(DSC)和 X 射线粉末衍射仪(XRPD)对制剂进行表征。最后,通过体外溶出度的研究,评价 CINA-NCs 胶囊的溶解度和溶出度。**结果** 最优工艺是:CINA 浓度 108 mg/mL,聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙酯-聚乙二醇接枝共聚物 Soluplus 浓度 2.7 mg/mL,水相与有机相的比例 40:1,超声时间 30 min。最佳工艺条件下制备的 CINA 纳米结晶的粒径和 PDI 分别为 (244 ± 2) nm 和 0.168 ± 0.001 。对冻干后的纳米结晶进行表征,表明在制备过程中晶体未发生变化。用 30% (w/v) 微晶纤维素(MCC),8% (w/v) 交联羧甲基纤维素钠(CCNa)和 2% (w/v) 滑石粉制备的 CINA-NCs 胶囊在 pH 1.2 盐酸缓冲液、pH 4.5 醋酸缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液和水四种介质中的体外溶出度均高于市售片剂 Sensipar[®] 和原料药。**结论** 纳米晶体技术制备的西那卡塞纳米结晶可以提高西那卡塞的溶解度,可改善西那卡塞口服给药的药效。

【关键词】 盐酸西那卡塞;纳米晶体;响应面法;溶出度研究

【中图分类号】 R96

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2021)04-0372-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.04.008

Preparation and dissolution *in vitro* of cinacalcet hydrochloride nanocrystalsZHANG Qing-ming¹, XU Yun-yan¹, XIA Chao²

(1. Department of Pharmacy, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China; 2. Jiangsu Provincial Institute of Materia Medica, Nanjing 210009, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective In order to improve the solubility and bioavailability of cinacalcet hydrochloride, the preparation and the dissolution *in vitro* of cinacalcet hydrochloride nanocrystals (CINA-NCs) were studied. **Methods** Based on single factor method and Box-Behnken design, with the particle size and polydispersity index (PDI) as indexes, the optimal production process was achieved. **Results** The optimal production process was that the concentration of CINA was 108 mg/mL. The concentration of Soluplus was 2.7 mg/mL. The ratio of aqueous phase to organic phase was 40:1. The time of ultrasonic was 30 min. It was investigated that the particle size and PDI of the NC prepared on the basis of the optimal formulation were (244 ± 2) nm and 0.168 ± 0.001 , respectively. Nanocrystals were solidified and characterized. There was no crystalline change during preparation and lyophilization. CINA-NC capsules prepared with 30% (w/v) MCC, 8% (w/v) CCNa and 2% (w/v) talcum powder by orthogonal experimental design presented a enhanced *in vitro* dissolution rate in four medium which were pH 1.2 hydrochloric acid buffer, pH 4.5 acetic acid buffer, pH 6.8 phosphate buffer saline and water. **Conclusion** The solubility of CINA can be improved by nano crystallization of CINA.

【Key words】 cinacalcet hydrochloride; nanocrystals; box-behnken design; dissolution

作者单位:210002 南京,东部战区总医院(原南京军区南京总医院)药剂科(张庆明、徐云燕);210009 南京,江苏省药物研究所有限公司(夏 超)

通信作者:夏 超,E-mail: 963757754@qq.com

0 引 言

盐酸西那卡塞(cinacalcet hydrochloride, CINA)

是美国药品食品监督管理局 (FDA) 批准的第一个钙敏感受体激动剂, 成为治疗继发性甲状旁腺功能亢进的主要药物^[1]。它能有效地抑制甲状旁腺组织的增殖, 减少甲状旁腺激素的分泌, 保护骨骼等靶器官^[2]。现有的 CINA 剂型是 Amgen 公司的一种商品名为 Sensipar® 的片剂。然而, Sensipar® 片的 CINA 溶出率缓慢导致其在体内的生物利用度较低^[3]。此外, 其受食物种类的影响较大, 需要与食物一起服用增强吸收, 这导致该药餐前餐后的生物利用度相差较大, 因此 CINA 的临床应用中患者依从性差^[4]。许多学者对此进行了研究: Yang 等^[5]制备固体分散片来提高 CINA 的溶解效率; Cao 等^[6]开发了一种无食物效应的 CINA 自微乳化给药系统。有文献表明纳米结晶是一种很有前景的制剂手段, 它可以提高药物的安全性、溶出度、口服生物利用度, 以及消除空饱腹状态之间的差异^[7-10]。本研究利用纳米结晶制备盐酸西那卡塞纳米结晶 (CINA-NCs) 来提高 CINA 的溶解度和体外溶出度, 以期提高其生物利用度, 从而提高药效。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 高效液相色谱仪 (LA-20A, 日本岛津), 冷冻干燥机 (中国新芝生物科技有限公司), 旋转蒸发仪 (RE-200A, 中国上海亚荣生化仪器厂), 马尔文粒度仪 Zetasizer (Nano ZS90, Malven Instruments, 英国), 超声仪 (中国宁波善思生物科技有限公司), 差示扫描量热仪 (STA449C, Netzsch Co. Ltd, 德国), 扫描电镜 (S-4800, Hitachi Ltd, Tokyo, 日本)。X-射线粉末衍射仪 (GNR APD2000, 意大利), 涡旋混合器 (WH-2, 中国上海湖西分析仪器厂), 恒温振荡培养箱 (THz-98B, 中国上海益恒科学仪器有限公司)。CINA (纯度 99% 以上) 购自江苏恒瑞药业有限公司, 批号 20170603 (中国江苏)。无水乙醇购自无锡亚盛化工有限公司 (江苏)。聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物 (Soluplus) 是从德国巴斯夫公司采购的。滑石粉来自上海阿拉丁生物化学科技有限公司 (中国上海)。微晶纤维素 (MCC) 购自武汉胜天宇生物有限公司 (中国湖北)。交联羧甲基纤维素钠 (CCNa) 来源于上海华威药业科技有限公司 (中国上海)。实验室自制双蒸水。实验中使用的其余材料都是分析级的。

1.2 方法

1.2.1 纳米结晶的制备 采用沉淀-超声法制备 CINA-NCs。将 100 mg 的 CINA 分散在 1 mL 的无水

乙醇中作为有机相, 将 100 mg 的 Soluplus 溶解在 50 mL 的双蒸水中作为水相。有机相在冰浴中快速注入到水相中。然后用超声波处理混合物。超声状态参数设定为 3 s, 间隔 2 s, 400 W, 30 min。通过蒸馏脱除乙醇, 最终得到 CINA-NCs。在制备过程中, 考察有机相中 CINA 浓度、稳定剂浓度、水相与有机相体积比、超声功率输入、超声时间等因素对纳米颗粒的质量的影响。通过单因素实验, 选择 Soluplus 作为稳定剂, 并通过肉眼观察 CINA-NCs 的形态, 然后测定粒度和多分散指数 (polydispersity index, PDI) 为评价指标。

1.2.2 响应面法 (Box-Behnken) 设计 采用 Box-Behnken 设计进一步优化处方^[11]。设计中考虑了三个因素和三个水平, 见表 1。这三个因素分别是 A: 有机相中的 CINA 浓度、B: 稳定剂浓度、C: 水相与有机相体积比。实验由软件 Design-Expert 8.0.6 (StatEase Inc., USA) 设计, 每个实验执行 3 次。

表 1 盐酸西那卡塞纳米结晶制备优化处方的响应面法 Box-Behnken 设计

因素	水平		
	低	中	高
有机相中 CINA 的浓度 (mg/mL)	80	100	120
稳定剂浓度 (mg/mL)	1.5	2.5	3.5
水相与有机相的体积比	30 : 1	40 : 1	50 : 1

1.2.3 冷冻干燥 采用冷冻干燥机对优化后的 CINA-NCs 进行冷冻干燥制得冻干粉。将三批冻干样品放入小瓶中, 在低于 -60 ℃ 的冷阱中预冻 12 h, 然后将样品在 0.01 kPa 真空、-50 ℃ 下冷冻干燥 48 h, 得到冷冻干燥的 CINA-NCs。考察冻干粉在双蒸水中的再分散性。另外, 对冻干前后的颗粒大小和 PDI 进行评价, 以考察冻干前后的差异。

1.2.4 冻干 CINA-NCs 的表征 ①颗粒大小、PDI 和 Zeta 电位测定。取出适量冻干的 CINA-NCs, 分散在双蒸水中。然后将溶液稀释到合适的浓度。用马尔文粒度仪测定其粒径、PDI 和 Zeta 电位, 每个实验进行 3 次。②差示扫描量热^[12]。采用差示扫描量热仪 (DSC), 以铝坩埚为参照物, 对适量的 CINA 原料药、Soluplus、物理混合物 (处方比例的 CINA、Soluplus) 以及冻干 CINA-NCs 进行分析。加热范围为 30~250 ℃, 速度为每分钟 10 ℃。③X 射线粉末衍射测试。分别取 CINA 原料药、Soluplus、物理混合物 (处方比例的 CINA、Soluplus) 和冻干 CINA-NCs 适量, 进行 X 射线粉末衍射仪 (XRPD)

分析,具体的测试条件为:铜靶,加速电压:40 kV;加速电流:40 mA;衍射角(2 θ) 4°/min,扫描范围:5~50°^[13]。④原料药、样品观察。5 kV 加速电压下,用扫描电镜(SEM)观察 CINA 原料药和 CINA-NCs 的形貌^[14]。用金-钼溅射后,对样品进行观察。⑤饱和溶解度分析。将过量的 CINA 原料药、CINA 和 Soluplus 的混合物和冻干 CINA-NCs 分别加入 5 mL 双蒸水中,涡旋混合。然后将混合物置于恒温振荡培养箱中,在 25 ℃,300 r/min 下孵育 48 h,平衡后,将样品以 5000 r/min 的速度离心 10 min,然后将样品放入恒温振荡培养箱,转速为 300 r/min,孵化 48 h,平衡后,将样品以 5000 r/min 的转速离心 10 min。上清液过滤(0.45 μ m),适当稀释后用高效液相色谱法分析饱和溶解度。

1.2.5 稳定性研究 对冻干 CINA-NCs 进行室温下 0~6 个月的稳定性研究。考察冻干 CINA-NCs 在室温下 6 个月的稳定性。即将冻干的 CINA-NCs 保存在密闭的小瓶中,定期取出适量的 CINA-NCs,在 0、1、2、3、6 个月的预定时间点进行复溶分析。以粒径和 PDI 为评价指标。每个样品都进行 3 次分析,以减少误差。

1.2.6 CINA-NCs 胶囊的制备及体外溶出度研究 以 MCC 为填充剂,CCNa 为崩解剂,滑石粉为润滑剂,将 30 mg 冻干 CINA-NCs 制成胶囊。采用正交试验设计对胶囊剂的处方进行研究,以不同处方制备的胶囊剂在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液(PBS)中 30 min 的累积溶出度进行评价,见表 2。以体外溶出度为指标考察胶囊剂的最佳溶出度。以《中国药典》2015 年版方法为基础,采用浆法测定胶囊、市售片(Sensipar[®])和原料药的体外溶出度。溶出介质分别为 pH 1.2 盐酸缓冲液、pH 4.5 醋酸缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液和水。将样品放入 900 mL 的培养基中,搅拌速度为 75 r/min,37 ℃,然后在 5、10、15、20、30、45、60 和 90 min 取出样品 5 mL,加入等量的缓冲液以保持缓冲液体积恒定。样品经 0.45 μ m 滤膜过滤后,用高效液相色谱法测定 CINA 的含量。

表 2 盐酸西那卡塞纳米结晶胶囊剂三因素三水平正交试验设计

因素	水平		
	低	中	高
A: 微晶纤维素(%, w/v)	10	20	30
B: 交联羧甲基纤维素钠(%, w/v)	2	5	8
C: 滑石粉(%, w/v)	1	1.5	2

2 结 果

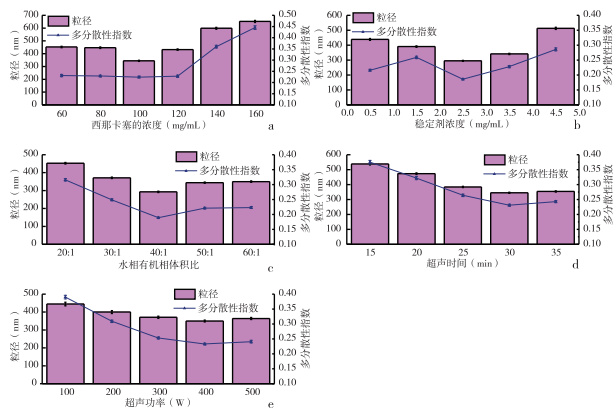
2.1 因素考察

2.1.1 有机相中 CINA 的浓度 当浓度从 80 mg/mL 增加到 120 mg/mL 时,粒径和 PDI 变化不大,但当浓度大于 120 mg/mL 时,粒径和 PDI 明显增加。初步测定有机相中 CINA 的浓度范围为 80~100 mg/mL。见图 1a。

2.1.2 稳定剂浓度 当 CINA 浓度为 100 mg/mL 时,由于弱立体效应,当其他因素保持不变时,随着稳定剂浓度的增加,粒径先减小后增大。当稳定剂浓度大于 3.5 mg/mL 时,由于颗粒的聚集,促进了奥斯瓦尔德熟化。因此,初步确定了 Soluplus 的浓度范围为 1.5~3.5 mg/mL。见图 1b。

2.1.3 水相与有机相的体积比 当体积比在 30:1 到 60:1 时,粒径变化不大。较大的颗粒尺寸使超声难以进行,这可能是由于粘性悬浮液在比例为 20:1 时造成的,因此最佳的体积比为 30:1~50:1。见图 1c。

2.1.4 超声波因素 随着超声时间的延长,粒径和 PDI 先减小后增大,见图 1d。最佳超声时间为 30 min,当超声时间超过 30 min 时,颗粒尺寸和 PDI 开始增大。超声波功率输入越强,颗粒越小,见图 1e。但是,当功率输入大于 400 W 时,由于纳米结晶的不稳定性,颗粒尺寸和 PDI 变大。因此,当功率为 400 W 时,可以获得最佳的纳米结晶。



a: 有机相中不同 CINA 浓度;b: 不同稳定剂浓度;c: 不同水相与有机相体积比;d: 超声时间;e: 超声功率

图 1 不同因素对纳米晶粒度、PDI 的影响

2.2 配方优化 粒径和 PDI 随稳定剂浓度和 CINA 浓度的增加先减小后增大。在一定范围内,体积比的增加导致颗粒尺寸和 PDI 的减小。随着体积比

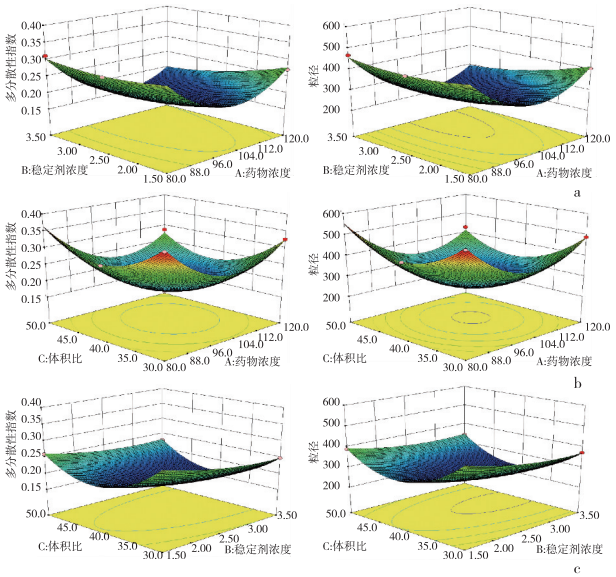
和稳定剂浓度的增加,粒径和 PDI 先减小后增大。见图 2。总的来说,模型揭示了粒径和 PDI 在一定范围内有最小值。A(有机相中的 CINA 浓度)、B(稳定剂浓度)、C(水相与有机相的体积比)的多项式回归方程如下:

$$R_1(\text{粒径}) = 248.35 - 53.12A - 31.42B - 19.82C - 27.34AB - 17.44AC + 7.71BC + 137.60A^2 + 22.72B^2 + 118.92C^2$$

($R^2 = 0.9941, P < 0.0001$)

$$R_2(\text{PDI}) = 0.17 - 0.034A - 0.021B - 0.014C - 0.017AB - 0.011AC + 0.005235BC + 0.088A^2 + 0.03B^2 + 0.076C^2$$

($R^2 = 0.9934, P < 0.0001$)



a: 有机相中的 CINA 浓度; b: 稳定剂浓度; c: 水相与有机相的体积比

图 2 响应面模型图

从回归方程和响应面结果来看,CINA 在有机相中浓度为 108 mg/mL、Soluplus 浓度为 2.7 mg/mL、水相与有机相的比例为 40:1 时获得最佳配方。同时,将超声功率输入和持续时间设定为 400 W,30 min。根据最佳配方,考察颗粒大小为 (244 ± 2) nm, PDI 为 0.168 ± 0.001 。

2.3 冻干及稳定性研究 冻干粉的分散性研究中发现,制备得到的纳米结晶冻干粉的分散率较好,且颗粒大小和 PDI 变化不大,见表 3。

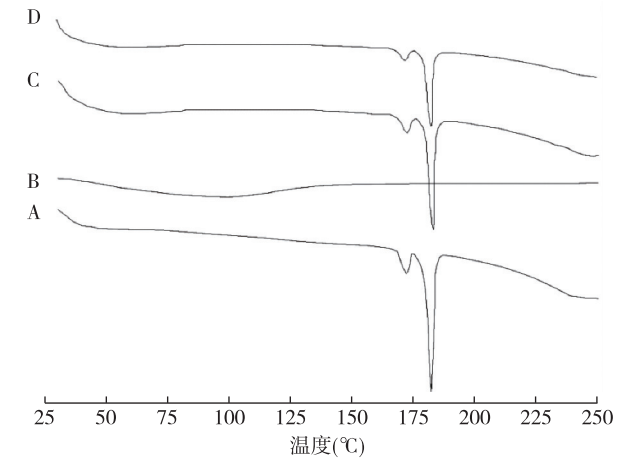
2.4 性状

2.4.1 粒径、PDI 和 Zeta 电位 优化后的冻干 CINA-NCs 的粒径为 (257.3 ± 13.740) nm, PDI 为 0.185 ± 0.002 , Zeta 电位为 (-31.7 ± 0.012) mV。

2.4.2 差示扫描量热 通过差示扫描量热法显示 CINA 原料药、Soluplus、物理混合物和冻干 CINA-NCs 的温度曲线,见图 3。CINA 原料药在 180 °C 时有明显的吸热尖峰,而在 171 °C 时由于晶体形态的不同也有微弱的吸热峰。物理混合物的热像图与原料药的相似。此外,在 180 °C 时,CINA-NCs 的热像图中有一个弱吸热峰。上述现象可以证明 CINA-NCs 中 CINA 的结晶状态在制备和冻干过程中没有本质上的变化,但是由于晶体更小,所以峰强度变弱。

表 3 三批冻干 CINA-NCs 样品的再分散性试验结果

状态	粒径 (nm)	PDI	形态
冻干前			
批次 1	241.4±5.607	0.168±0.002	浅乳蓝色
批次 2	245.8±10.467	0.171±0.001	
批次 3	246.9±8.976	0.166±0.004	
冻干后			
批次 1	259.4±9.342	0.189±0.001	分散快,浅乳蓝色
批次 2	260.1±4.530	0.190±0.008	
批次 3	258.7±12.321	0.185±0.001	



a: CINA 原料药; b: Soluplus; c: CINA 原料药和 Soluplus 物理混合物; d: CINA 纳米结晶

图 3 差示扫描量热法图谱

2.4.3 X-射线粉末衍射 XRPD 进一步证实了 CINA 的结晶状态,见图 4。CINA 原料药在 4°、11°、14°、18°和 26°处呈现明显的峰型。由于其无定型结构,Soluplus 呈现出驼峰。冻干后的 CINA-NCs 呈现出 CINA 的特征峰。但冻干粉末的峰值强度比物理混合物弱。峰值强度的降低可能是由于制备过程中 CINA-NCs 的粒径减小所致。

2.4.4 扫描电镜结果 CINA 原料药呈棒状,粒径分布较宽。而 Soluplus 具有巨大的球形性。物理混合物清楚地呈现出棒状 CINA 原料药和球形 Soluplus 的简单混合物。相比之下,Soluplus 显示为大量的薄片。冻干 CINA-NCs 的形貌呈宽粒径范围

的纳米球,从图上方框的放大图中可以看出,很明显镶嵌在 Soluplus 片状中。见图 5。

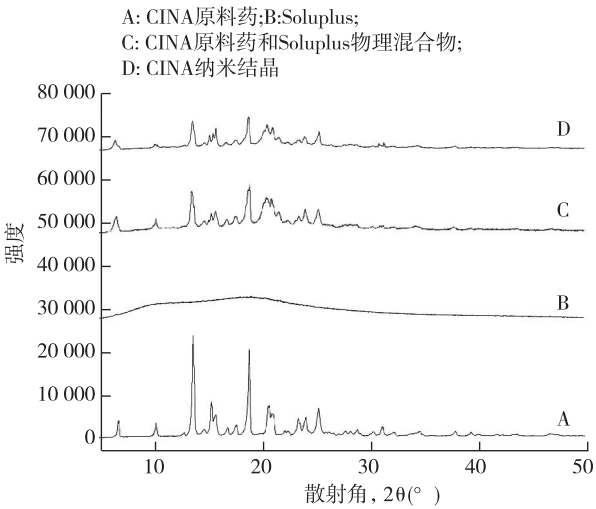


图 4 粉末 X 射线衍射图

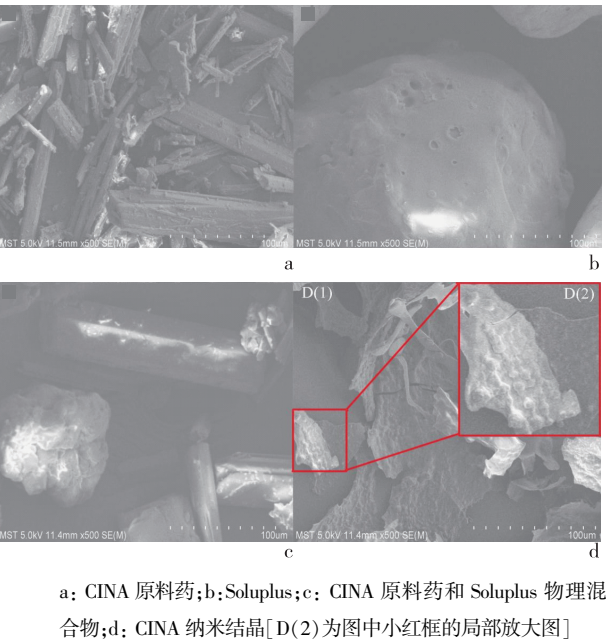


图 5 电子扫描电镜图

2.4.5 饱和溶解度 25℃时,CINA 原料药、物理混合物和冻干 CINA-NCs 在双蒸水中的饱和溶解度分别为 35.20 μg/mL、178.53 μg/mL、2.67 mg/mL。冻干粉的溶解度明显大于原料药和物理混合物,进一步表明纳米结晶能显著提高 CINA 的溶解度。

2.5 稳定性研究 根据长期稳定性研究结果,粒径和 PDI 差异不明显,见表 4。结果表明,冷冻干燥的 CINA-NCs 在室温下 0~6 个月物理性质稳定,符合要求。

表 4 CINA-NC 冻干粉的稳定性试验结果($\bar{x}\pm s$)

时间	第一批	第二批	第三批
0 个月			
粒径 (nm)	260.6±12.376	257.2±9.678	259.1±15.684
PDI	0.187±0.002	0.186±0.001	0.191±0.001
1 个月			
粒径 (nm)	259.8±3.426	261.7±9.675	262.5±17.453
PDI	0.191±0.005	0.196±0.008	0.189±0.004
2 个月			
粒径 (nm)	268.9±12.453	270.1±20.776	267.0±10.769
PDI	0.186±0.005	0.191±0.007	0.194±0.001
3 个月			
粒径 (nm)	278.2±9.700	280.9±3.767	276.3±11.587
PDI	0.192±0.003	0.189±0.002	0.192±0.001
6 个月			
粒径 (nm)	276.8±4.700	283.9±4.367	274.3±11.781
PDI	0.190±0.003	0.193±0.003	0.194±0.002

2.6 胶囊的最佳处方及体外溶出度研究 胶囊的最佳配方由 30 mg 冻干 CINA-NCs、30% (w/v) MCC、8% (w/v) CCNa 和 2% (w/v) 滑石粉组成,见表 5。制备的 CINA-NCs 胶囊在四种不同介质中的累积溶出度值均大于 95%,溶出速率明显大于市售片剂和原料药。此外,通过数据可以证实胶囊的溶解不受 pH 值的影响。见图 6。

表 5 胶囊处方筛选的正交试验设计及结果 (% ,w/v)

组别	MCC	CCNa	滑石粉	累积溶出率
1	20	5	1	88.82
2	10	5	2	88.47
3	20	2	1	82.73
4	30	8	1	94.92
5	20	8	2	94.18
6	30	5	1.5	89.82
7	30	2	2	85.57
8	10	8	1.5	92.83
9	20	2	1.5	84.40

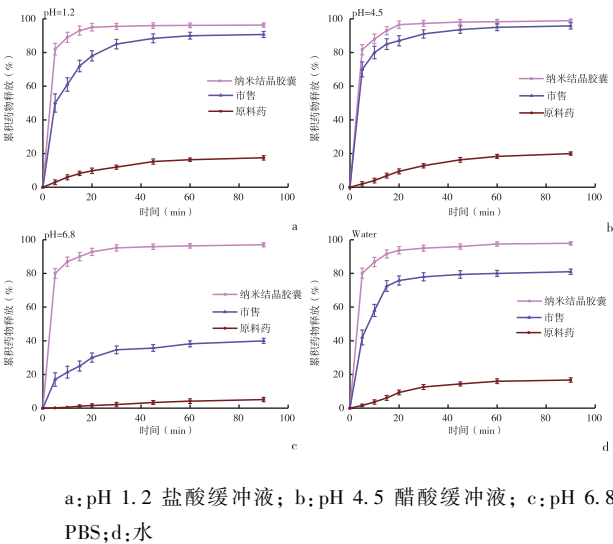


图 6 CINA 纳米结晶胶囊、市售 Sensipar® 片剂和 CINA 原料药的体外溶出曲线 (n=3)

3 讨 论

本研究采用沉淀-超声法制备 CINA-NCs。采用单因素法进行初步优化,并采用 Box-Behnken 设计法成功筛选出最优处方。采用冷冻干燥法对 CINA-NCs 进行干燥,并用 DSC 和 XRPD 对其进行了表征,表明其结晶状态没有本质的变化,DSC 峰值强度的降低可能是由于制备过程中 CINA-NCs 的粒径减小所致。根据 Noyes-Whitney 方程,具有大表面积的小颗粒尺寸可以增加溶解速率^[15-16],所以制备的 CINA-NCs 溶出度较高。溶出度研究进一步证实了该纳米结晶具有促进溶出的作用。利用扫描电镜对冻干后的 CINA-NCs 进行了形态观察,进一步证明了在制备过程和冻干过程中,CINA-NCs 的结晶状态变化不大。

因为市售 Sensipar[®] 在 pH 4.5 的醋酸缓冲液中的累积溶出度最高,在 pH 1.2 的盐酸缓冲液中以 80.5% 位居第二。然而,在 pH 6.8 PBS 中的累积溶解率仅为 40.01%,这证实了 Sensipar[®] 的溶解度取决于 pH 值。实验中发现 CINA 原料药在 pH 1.2 盐酸缓冲液、pH 4.5 醋酸缓冲液、pH 6.8 PBS 和水中的累积溶出度分别为 17.45%、19.98%、5.12% 和 16.79%,溶出率极低,且受 pH 值的影响较大。然而,本实验制备 CINA-NCs 胶囊在四种不同介质中的累积溶出度值均大于 95%,溶出速率明显大于市售片剂和原料药。此外,实验数据表明本实验制备的胶囊溶解性能不受 pH 值的影响。

综上所述,纳米结晶是一种很有前途的技术,CINA-NCs 可以改善难溶性药物 CINA 的溶解度,提高口服生物利用度,从而提高药效。

【参考文献】

- [1] Terai K, Nara H, Takakura K, *et al.* Vascular calcification and secondary hyperparathyroidism of severe chronic kidney disease and its relation to serum phosphate and calcium levels[J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 156(8):1267-1278.
- [2] 皱波涛,胡玉清,尤燕华,等.不同方法治疗血透患者重度继发性甲状旁腺功能亢进对肾性贫血的影响[J].*东南国防医药*, 2019, 21(2):141-146.
- [3] Stollenwerk BR, Iannazzo S, Akehurst R, *et al.* A decision-analytic model to assess the cost-effectiveness of etelcalcetide vs. Cinacalcet[J]. *Pharmacoeconomics*, 2018, 36(5):603-612.
- [4] Qian Y, Chen G, Wang J, *et al.* Preparation and evaluation of probucol-phospholipid complex with enhanced bioavailability and no food effect[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, 19(8):3599-3608.
- [5] 杨文涛,杨磊,姜伟化,等.盐酸西那卡塞固体分散体片的制备及溶出度评价[J].*中国药剂学杂志(网络版)*, 2014, 12(2):53-61.
- [6] Cao M, Xue X, Pei X, *et al.* Formulation optimization and pharmacokinetics evaluation of oral self-microemulsifying drug delivery system for poorly water soluble drug cinacalcet and no food effect[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, 44(6):969-981.
- [7] 刘兰,裴希希,陈国广,等.盐酸西那卡塞纳米乳的制备及体内外评价[J].*中国药学杂志*, 2018, 53(19):1667-1675.
- [8] Lu S, Yu P, He J, *et al.* Enhanced dissolution and oral bioavailability of lurasidone hydrochloride nanosuspensions prepared by antisolvent precipitation-ultrasonication method[J]. *Rsc Adv*, 2016, 6(54):49052-49059.
- [9] Xue X, Chen G, Xu X, *et al.* A Combined Utilization of Plasdione-S630 and HPMCAS-HF in Ziprasidone Hydrochloride Solid Dispersion by Hot-Melt Extrusion to Enhance the Oral Bioavailability and No Food Effect[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, 20(1):37.
- [10] Li Y, Zhao X, Zu Y, *et al.* Preparation and characterization of paclitaxel nanosuspension using novel emulsification method by combining high speed homogenizer and high pressure homogenization[J]. *Int J Pharm*, 2015, 490(1-2):324-333.
- [11] Verma S, Kumar S, Gokhale R, *et al.* Physical stability of nanosuspensions: Investigation of the role of stabilizers on Ostwald ripening[J]. *Int J Pharm*, 2011, 406(1-2):145-152.
- [12] 刘娇,唐旭东.壳聚糖纳米传递系统主动靶向作用改善实体瘤微环境研究进展[J].*医学研究生学报*, 2019, 32(4):423-427.
- [13] 段靖,周燕萍,杨辉,等.不同粒径地塞米松纳米混悬剂的体外透皮行为比较研究[J].*东南国防医药*, 2019, 21(3):273-276.
- [14] 朱庆,曹燕丽,徐云燕,等.酸变性法构建转铁蛋白姜黄素纳米粒及其肿瘤靶向性研究[J].*东南国防医药*, 2019, 21(3):262-266.
- [15] Neupane YR, Sabir MD, Ahmad N, *et al.* Lipid drug conjugate nanoparticle as a novel lipid nanocarrier for the oral delivery of decitabine: ex vivo gut permeation studies[J]. *Nanotechnology*, 2013, 24(41):415102.
- [16] Ghosh I, Schenck D, Bose S, *et al.* Optimization of formulation and process parameters for the production of nanosuspension by wet media milling technique: Effect of Vitamin E TPGS and nanocrystal particle size on oral absorption[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 47(4):718-728.

(收稿日期:2021-01-08; 修回日期:2021-03-01)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一起)