

# 纳米晶药物均一性和稳定性的解决方案

编辑:Jessie Date: 2023.2

## 均一性与稳定性控制

目前,大约40%的已批准上市的药物和90%正在开发中的药物,是由难溶性分子组成,属于生物药剂学分类系统(BCS)中的II类和IV类。一些已上市的药物中仍存在溶解度差、渗透性低、代谢快、安全性和耐受性差等问题,限制了其在临床中的高效应用<sup>[1]</sup>。将药物开发成纳米尺寸的制剂有助于增强许多水溶性差药物的生物利用度和溶解度。市场上已有多种纳米药物剂型,如纳米粒、纳米晶体、微乳、脂质体、脂质乳。其中,纳米晶制剂占有很大比例。

药物纳米晶是将药物粒径降低至纳米级,当药物以纳米尺寸存在时,可高效提高难溶性药物的溶解度和溶出速率,减少给药体积、降低毒副作用,提高生物利用度。另一方面,20-1000 nm范围内的纳米晶尺寸可以显著提高难溶性药物的粘液穿透、内吞作用和跨膜转运,极大地影响纳米晶在胃肠道的口服吸收效率,提高其口服生物利用度<sup>[2]</sup>。

在生产纳米晶的过程中,由于表面积增大,使得体系形成热力学不稳定体系,容易发生晶粒聚集以降低体系自由能的现象,需要添加稳定剂减少药物晶体的聚集,提高产品稳定性。对纳米晶药物进行稳定性分析可以筛选分散剂配方。

## 纳米晶药物制备方法

纳米晶药物目前主要的制备方法包括“Bottom-up”技术和“Top-down”技术及两者联用技术,联用技术又分为NanoEdge和SmartCrystal技术,其中SmartCrystal技术包含了不同的专利,由数种技术组合而得(H69:即沉淀-高压均质组合技术;H42:即喷干技术与高压均质技术联用;H96:即冻干技术与高压均质技术联用;CT:介质研磨法-高压均质组合法),可以最大限度地减小药物纳米晶体的粒径。<sup>[3]</sup>“Top-down”技术又叫分散法,指通过机械力使大的药物颗粒减小至纳米级颗粒的方法,主要包括介质研磨法和高压均质法,Bottom-up技术亦称为“沉淀法”(Precipitation Technique),基本原理是从药物的过饱和溶液中沉淀出药物纳米晶体,可细分为溶剂-反溶剂沉淀法、超临界流体法、溶剂蒸发和喷雾干燥法等。

分散法通过物理方法(研磨与高压)将大粒径药物晶体粉碎至纳米尺寸,通过这种方式获得的纳米晶药物粒径分布较窄,且可控(可以通过研磨时间的长短,实现不同药物粒径)。另外由于过程中不需要有机溶剂,整体操作简单,工艺重现性好,易于工艺放大及进一步产业化。成为了整个纳米晶工艺中问世最早,却一直沿用到今的工艺,经久不衰<sup>[4]</sup>。



奥法美嘉平台提供整套的纳米晶药物均一性和稳定性的解决方案,可用于快速评估、优化纳米晶的配方和工艺:PSS的Nicomp粒度分析仪可用于测试平均粒径、AccuSizer颗粒计数器可用于测试过大颗粒浓度、Lum稳定性分析仪可用于快速筛选在不同工艺制备下纳米晶药物的稳定性。

## 纳米晶药物粒度控制

湿法介质研磨和高压均质是常见的纳米晶制备方法，在纳米晶药物的生产上应用广泛，且均已有上市药品。介质研磨法可适用于油水均不溶药物的纳米晶体制备，该方法制备出的产品粒径分布较窄、粒度均匀，但在制备中可能会由于研磨罐与研磨介质之间的碰撞摩擦导致的尾料损耗会有产品污染的情况，因此不适用于注射途径给药及用于治疗慢性疾药物的制备。<sup>[5]</sup>

### HM&M珠磨机

常见分散方法的球磨法或砂磨机，在分散时物料、磨珠与机体之间的撞击会对纳米晶颗粒造成损伤，磨损的材料进入物料中会变成难以除去的杂质，这对纳米晶的纯度产生不利的影 响，此外，机械力过大时局部升温过快，也会导致物料的不稳定，日本HM&M珠磨机的UAM机型采用离心分离机分离珠粒，可使用 $\Phi 15\mu\text{m} \sim 1\text{mm}$ 的珠粒。珠磨分散加工亚微米至纳米级颗粒，是一台多用途珠磨机。可用于研磨200纳米或更少的API制药化学品，具有低污染，低损伤的特点。可以以更小的粒子损伤对物料进行分散，获得粒子原有特性无损的产品。磨珠磨损少，能减少污染量。结构设计上，易于更换磨珠，拆卸和清洗也十分方便。

HM&M珠磨机利用离心力制造的珠料分离机获得了日本政府颁发的“制造业杰出大师奖”和“科学技术奖”。



图1 HM&M珠磨机UAM机型

- 无筛网设计，没有物料堵塞风险，运行平稳，无累积压力，无压力损失。
- 一台设备，可应对多种不同的物料处理。
- 拆卸和组装的操作简单，易于回收物料。
- 可实行低损伤、低污染珠磨。
- 具有良好的清洁性，对死角位置和密封接合处的形状进行了改善。

## 平均粒径检测

纳米晶药物平均粒径过大会影响药物溶出度和溶解速率，从而影响生物利用度；纳米晶药物平均粒径过小，其溶出速率会明显加快，快速溶出并不意味着高效吸收，当药物溶出速度过快可能出现药物还未吸收并发挥作用即被代谢出体内。目前可通过动态光散射技术、扫描电镜、透射电镜等对纳米晶粒径进行表征。

纳米晶药物靶向性的提高也是目前的研究方向之一，纳米粒径不同使药物富集在不同部位可现不同治疗效果，在制备方法上通过控制粒径使得药物在有效部位聚集，不仅可以使治疗效果增强，而且减少了非靶向部位的吸收，减少了副作用。<sup>[3]</sup>

### Nicomp纳米激光粒度仪系列

Nicomp系列纳米激光粒度仪采用动态光散射原理检测分析样品的粒度分布，基于多普勒电泳光散射原理检测ZETA电位。

- 粒径检测范围0.3nm-10 $\mu$ m，ZETA电位检测范围为 $\pm$ 500mV
- 搭载Nicomp多峰算法，可以实时切换成**多峰分布观察各部分的粒径**。
- 高分辨率的纳米检测，Nicomp纳米激光粒度仪**对于小于10nm的粒子仍然现实较好的分辨率和准确度**。



图2 Nicomp N3000系列



图3 高斯粒径分布图

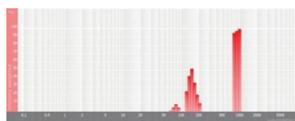


图4 Nicomp多峰粒径分布图

## 尾端大粒子浓度检测

在生产纳米晶的过程中，由于表面积增大，使得体系形成热力学不稳定体系，容易发生**晶粒聚集**以降低体系自由能的现象，直接表现为粒径增大。纳米晶的粒径检测对评估体系的物理稳定性具有重要意义，可使用AccuSizer颗粒计数器对尾端大粒子进行检测，评价纳米体系的物理稳定性。

### AccuSizer颗粒计数器系列

AccuSizer系列在检测液体中颗粒数量的同时精确检测颗粒的粒度及粒度分布，通过搭配不同传感器、进样器，适配不同的样本的测试需求，能快速而准确地测量颗粒粒径以及颗粒数量/浓度。

- 检测范围为0.5 $\mu\text{m}$ -400 $\mu\text{m}$ （可将下限拓展0.15 $\mu\text{m}$ ）。
- 0.01 $\mu\text{m}$ 的超高分辨率，AccuSizer系列具有**1024个数据通道**，能反映复杂样品的细微差异，为研发及品控保驾护航。
- **灵敏度高达10PPT级别**，即使只有微量的颗粒通过传感器，也可以精准检测出来。



图5 AccuSizer A7000系列

## 稳定性分析检测

通过Bottom-up或Top-Down方法所制得的纳米晶药物仅仅是一种制剂中间体，制备结束后往往以液态形式存在，而我们需要将其做进一步处理，将其进一步转化为口服固体制剂（片剂 or 胶囊剂），因此**纳米晶中间体的稳定性**也是纳米晶药物制备时需要考虑的重要因素。通过控制稳定剂的处方筛选、控制纳米晶制备工艺参数及冷却效率以及在创新药研发初期，控制辅料与API的相容性研究等手段均可以最大程度的保证纳米晶中间体的良好物理化学稳定性。

### LUM稳定性分析仪

LumiFuge稳定性分析仪可以直接测量整个样品的分散体的稳定性，检测和区分各种不稳定现象，如上浮、絮凝、聚集、聚结、沉降等，通过测量结果可用来开发新的配方和优化现有的配方及工艺。

- 快速、直接测试稳定性，无需稀释，温度范围宽广
- 可同时测8个样品，测量及辨别不同的不稳定现象及不稳定性指数。
- 加速离心，最高等效2300倍重力加速度。



图6 LUM稳定性分析仪

## 过滤

湿法研磨处理后的纳米晶药物需经过适当的滤芯过滤工艺，用于去除纳米晶药物中的尾端大颗粒和杂质，使纳米晶药物中间体能够更加稳定，便于后续转化为制剂。滤膜的材质将影响过滤后的效果，综合考量物理拦截，吸附拦截等效果，选择适配的滤膜材质用于过滤，此外，还需结合和纳米晶药物配方考虑相容性稳定。

### Entegris滤芯

Entegris-Anow是一家高分子微孔膜过滤企业，专业从事MCE、Nylon、PES、PVDF、PTFE等（膜孔径为 $0.03\mu\text{m}$ ~ $10\mu\text{m}$ ）微孔膜的研发及生产，具有二十多年服务与医药客户经验，并为全球生物制药、医疗器械、食品饮料、实验室分析、微电子及工业等领域的客户提供过滤、分离和净化解决方案。

Entegris与Anow的结合，引入Entegris质量管理体系，每一支滤芯都经过严格检查，此外，新建成的CTC验证中心，为全球客户提供专业的验证服务。



图7 Entegris 滤芯

## 参考资料:

- [1] Kalepu S, Nekkanti V. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects[J]. Acta Pharmaceutica Sinica. B, 2015, 5(5): 442–453.
- [2] Tian Z, Mai Y, Meng T, et al. Nanocrystals for Improving Oral Bioavailability of Drugs: Intestinal Transport Mechanisms and Influencing Factors[J]. AAPS PharmSciTech, 2021, 22(5): 179.
- [3] 岳鹏飞,刘阳,谢锦,陈颖舫,杨明.药物纳米晶体制备技术30年发展回顾与展望[J].药学学报,2018,53(04):529-537.DOI:10.16438/j.0513-4870.2017-0920.
- [4] 难溶性药物的救星,“纳米晶药物”有实力被药企“追捧”; <https://xueqiu.com/5964803315/243124629>
- [5] 安培. 基于纳米晶体技术的非诺贝特片的研究[D].河北科技大学,2016.DOI:10.27107/d.cnki.ghbku.2016.000114.



上海奥法美嘉科技有限公司

上海市 闵行区 浦江镇 浦江高科技园F区  
新骏环路 588 号 23 幢 402 室

Customer Service  
Tel: 400-829-3090  
Email: info@Alpharmaca.com



官方公众号



官方服务号