

药物纳米混悬剂谱写纳米释药系统灿烂前景

40%以上的潜在药物水溶性差，常使潜在的重要药品不能上市或充分发挥疗效。据估计，全球每年约有 650 亿美元的药品因生物利用度差，造成患者花费大、疗效小，值得重视的是有的药物出现严重毒性或甚至有致命的危险。纳米技术可克服这些缺点，日益受人关注。

药物纳米混悬剂（nanosuspensions）是纯药物纳米颗粒的亚微细粒胶态分散体，以表面活性剂为助悬剂。近来，此领域研究活跃，旨在增加药物的溶解度、生物利用度和给药的靶向性，药物纳米混悬剂正在谱写纳米释药系统灿烂前景。

1 药物纳米混悬剂的特性

纳米混悬剂可用于制备水不溶性但溶于油的药物，虽然后者也可采用脂质体和乳剂等脂质系统制备。与脂质系统相比，纳米混悬剂可成功地将既难溶于水又难溶于油的药物制成制剂。当药物结晶能高时说明溶解度和熔点高，降低药物结晶能可增加溶解度，而与溶剂无关。纳米混悬剂克服了制备其他制剂需先溶解药物的缺点，制剂制备时保持最佳结晶状态且具有足够小的药物粒度。

此外，利用此密度和固体状态可显示单位容积载药量大的优点，若需制备大剂量药物制剂尤为重要。采用分子络合（如环糊精）等途径常失败，这是由于必须使用摩尔比率大的络合辅料。载药量大的相关优点是可减小给药剂型的体积，这对用药剂型需体积小的肌肉注射和眼科给药途径至关重要。

常规制备制剂时，为了增加水不溶药物溶解度常需添加大量辅料，随之带来了毒性问题。而且，药物研发时成倍地增加了动物试验数量。采用共溶剂可能无毒性问题干扰，但给药制剂体积过大。

上述需求推动了纳米技术的发展，纳米混悬剂给人们带来了许多优点（见表 1）。譬如，此剂型特殊性质使静脉注射的药物动力学毒性最小，给药方案更有效。通过减小固体药物的粒度，提高了溶出度，口服生物利用度差的药物尤为适用。药物固体状态化学稳定性比溶液状态好，粒度小增加了抗沉降的物理稳定性。药物纳米混悬剂有别于药物以聚合物为胶态载体的纳米粒。

纳米混悬剂使用 2 种类型的表面活性剂：带电的或离子表面活性剂影响粒子间的静电排斥；非离子聚合物赋予立体排斥--抵抗压缩。这些表面活性剂使混悬剂稳定的作用机制可认为是潜能的关系。

40%以上的潜在药物水溶性差，常使潜在的重要药品不能上市或充分发挥疗效。据估计，全球每年约有 650 亿美元的药品因生物利用度差，造成患者花费大、疗效小，值得重视的是有的药物出现严重毒性或甚至有致命的危险。纳米技术可克服这些缺点，日益受人关注。

药物纳米混悬剂（nanosuspensions）是纯药物纳米颗粒的亚微细粒胶态分散体，以表面活性剂为助悬剂。近来，此领域研究活跃，旨在增加药物的溶解度、生物利用度和给药的靶向性，药物纳米混悬剂正在谱写纳米释药系统灿烂前景。

1 药物纳米混悬剂的特性

纳米混悬剂可用于制备水不溶性但溶于油的药物，虽然后者也可采用脂质体和乳剂等脂质系统制备。与脂质系统相比，纳米混悬剂可成功地将既难溶于水又难溶于油的药物制成制剂。当药物结晶能高时说明溶解度和熔点高，降低药物结晶能可增加溶解度，而与溶剂无关。纳米混悬剂克服了制备其他制剂需先溶解药物的缺点，制剂制备时保持最佳结晶状态且具有足够小的药物粒度。

此外，利用此密度和固体状态可显示单位容积载药量大的优点，若需制备大剂量药物制剂尤为重要。采用分子络合（如环糊精）等途径常失败，这是由于必须使用摩尔比率大的络合

辅料。载药量大的相关优点是可减小给药剂型的体积，这对用药剂型需体积小的肌肉注射和眼科给药途径至关重要。

常规制备制剂时，为了增加水不溶药物溶解度常需添加大量辅料，随之带来了毒性问题。而且，药物研发时成倍地增加了动物试验数量。采用共溶剂可能无毒性问题干扰，但给药制剂体积过大。

上述需求推动了纳米技术的发展，纳米混悬剂给人们带来了许多优点（见表 1）。譬如，此剂型特殊性质使静脉注射的药物动力学毒性最小，给药方案更有效。通过减小固体药物的粒度，提高了溶出度，口服生物利用度差的药物尤为适用。药物固体状态化学稳定性比溶液状态好，粒度小增加了抗沉降的物理稳定性。药物纳米混悬剂有别于药物以聚合物为胶态载体的纳米粒。

纳米混悬剂使用 2 种类型的表面活性剂：带电的或离子表面活性剂影响粒子间的静电排斥；非离子聚合物赋予立体排斥--抵抗压缩。这些表面活性剂使混悬剂稳定的作用机制可认为是潜能的关系。

表 1 药物纳米混悬剂的优点

物理性质/优点

增加剂型中的药物含量，不需粗糙的载体（极端的 pH 值，助溶剂）。/静脉给药：减少毒性，增加疗效。

减小粒度；增加药物溶出度。/口服给药：增加药物吸收速率和吸收率；提高生物生物利用度：药时曲线下面积、起效时间，达峰血浓度，减少个体差异，减少进食/禁食间差异；肺部给药：增加肺深部释药量。

固体状态：增加载药量。/减少给药剂型体积，尤其是肌肉注射、皮下注射和眼内给药制剂体积。

固体状态：增加稳定性。/增加对水解和氧化作用的抵抗力，增加抗沉淀的物理稳定性。

可制成含颗粒剂型。/静脉给药：有可能制成经单核细胞吞噬系统靶位给药的静脉缓释注射剂，减少毒性，增加有效性；口服给药：有可能减少肝脏的首过代谢。

如果纳米粒趋向相互接近，它们就会凝聚。必须防止其以确保释药系统的稳定性。能量上，在相对长的分隔距离需替代足够高的能量障碍来防止纳米粒不断过分接近。因而，也可使用非离子聚合物表面活性剂。它可以疏水性链包裹在药物纳米粒表面，允许亲水性尾巴伸入水中。此提供了两个相邻纳米粒必要的排斥障碍。此聚合物包裹发挥了双重作用：抑制结晶生长和减小粒径。

结合聚合物和离子表面活性剂可产生静电和立体障碍机制，因而使纳米粒不相互凝聚。熵效应立体相互作用对温度波动较静电排斥敏感。因而，温度变化可干扰混悬剂的稳定性。

设计稳定的纳米混悬剂处方可不同于较大粒径混悬剂所采用的处方。后者会出现絮状凝聚问题，而纳米混悬剂搅动后易分散，产品可防止药物粒子缓慢沉降。

2 制备技术

制备纳米混悬剂，为了使药物粒度最小化需选择沉淀条件。涉及两相：结晶核的初始建立，

随后生长。以最小的药物结晶制备稳定的混悬剂需成核率要高但生长率要小。两者进行的速率取决于温度和过饱和浓度。成核的最佳温度应在可选择最佳成核的结晶生长温度之下，通过在搅拌条件下计量将少量药物水和有机溶剂的混合液加入无溶剂水中选择快速药物结晶成核的过饱和。

2.1 均化

均化是将药物水混悬液在压力下通过有狭隙的阀门，形成出了阀门塌陷的水蒸气气泡。这些造成空化、形成振荡波，破碎颗粒。人们还研究了通过均化粉碎粒子的湍流和切变机制。药物结晶受到各种程度的破碎。理论上纯结晶张力较实际观察到的要大 100~1000 倍。然而，不可避免的结晶缺陷--位错和杂质，通过在结晶粒周围迁移和聚集弱化机械性质。

均化的优点是利用三种快速沉淀方法进一步减小粒度或解决其他潜在的困难。第一，结晶缺陷诱导快速沉淀使晶体均化时不断地冲撞机械易于破碎。第二，结晶承受全部的压力通过狭窄孔的阀门形成的树状形态本身易于断裂。第三，均化器的机械能使初始形成不稳定的无定型粒子，快速沉淀继而结晶成稳定状态。

2.2 湿法研磨

纳米混悬剂的另一制备技术是湿法研磨，药物添加表面活性剂不断地被研磨介质处理。药物粒径取决于研磨力强度和接触点的数量。研磨力强度是研磨小珠动力能的函数，通过采用较小的研磨介质可增加接触点的数量。

2.3 其他方法

其他技术包括将药物挥发性溶液喷雾于加热过的水溶液中，在有表面活性剂时溶媒快速挥发产生药物沉淀。纳米混悬剂可克服物理和化学的不相容性，重新配制后可恢复原来粒径。通过无菌过滤除菌制备时在填充和冷冻干燥前可使用预先灭菌过的原材料、辅料。灭菌结晶、先前的灭菌药物无菌分散和无菌研磨等单元操作目前均可应用于纳米混悬剂的生产，药品如鞣酐、胰岛素、地塞米松和青霉素等。

3 质量控制

测试纳米混悬剂的质量可选择其所需的基本性质。用于药品，混悬剂必须将凝聚趋向减至最小程度，凝聚会形成硬块状。混悬剂有缓慢的沉降速率是可接受的，产品可重新分散和均匀为佳。此外，产品必须无毒性和无刺激性。注射用混悬剂也必须无菌、无热源、可使用注射器给药、等渗和不会溶血。粒径生长主要是由于凝聚形成。由于不同的操作原理和特征，可采用各种技术测定粒径分布。譬如，由于激光衍射可快速筛选和适于筛选数量较多（需要 0.02~2000 μm 有效范围的数据）的样品可采用它。然而，它是总体而不是单一颗粒计数的技术，需用更准确的方法对其校正。当粒子小于可见光波长检测时，光学显微镜不能作为参考。但在此范围内，可采用场致发电子显微镜使单个颗粒成像。然而，应分析足够大统计数量的粒子以到达精确的水平。光离子相关的光谱分析快，但仅涵盖 0.02~3 μm 的粒径范围。除了测定粒子的平均粒径和粒径分布外，还应注重测定非常大的粒径，尤其是用于注射。美国药典对显微镜粒子物质测定限制大于 10 μm 和 25 μm 粒子的数量。有报道采用原子力显微镜观察粒子的形状。

在研发纳米混悬剂的过程中，首先要筛选表面活性剂以获得所需的药物粒径，且具有狭窄的分布范围。一旦获得，要进行加速试验，接受加温和机械的测试。以近红外可快速判断沉降的可能性。可采用示差扫描量热法和 X 射线衍射测定多晶型物稳定性。

任何给药途径纳米混悬剂的生物利用度最终均取决于药物的溶出。在模拟生物介质中进行体外溶出试验提供可能的体内药物动力学参考数值。溶出速率受 pH 值和多晶型物性质影响，继而影响药物动力学。临床研究推荐模拟脂质体制剂的操作，血药浓度应分成游离药物部分和纳米混悬剂蛋白质均化部分。

4 应用

纳米混悬剂可制备多种剂型。在某些情况下，其粒度小增加了表面积，因而提高了溶出度和生物利用度。在另一种情况下，它们的颗粒性质说明以特殊的药物动力学数学模型对单核吞噬细胞系统靶位给药。已上市和正在临床研究的纳米混悬剂品种见表 2。

表 2 已上市和正在开发的固体颗粒纳米混悬剂制剂

药名（商品名）	适应证	研发公司	合作制药公司	给药途径	进展
紫杉醇（ABRAXANE）	转移性乳腺癌	美国生命科学（American Bioscience）	美国制药合作伙伴（American Pharmaceutical Partners）	静脉	已批准上市
西罗莫司（Rapamune）	抑制免疫	Elan	Nanosystems	口服	已上市
阿瑞吡坦（EMEND）	止吐	Elan	Nanosystems	口服	已上市
细胞因子抑制剂	局限性回肠炎	Elan	Nanosystems	口服	II 期临床
PharmaSciences	造影	Elan	Nanosystems	口服	II 期临床
诊断剂	造影	Elan	Nanosystems	口服	II 期临床
Thymectacin	抗癌	Elan	Nanosystems	口服	II 期临床
Oncology	静	Elan	Nanosystems	口服	II 期临床
非诺贝特	调脂药	SkyePharma	未公开	口服	I 期临床
白消安	抗癌	SkyePharma	Supergen	鞘内	I 期临床
布地奈德	哮喘	Elan	Nanosystems	口服	I 期临床
银	湿疹，特应性皮炎	NUCRYST	无	局部	I 期临床
磷酸钙	疱疹粘膜疫苗佐剂	BioSante	无	口服	I 期临床
胰岛素	糖尿病	BioSante	无	口服	I 期临床

4.1 口服给药

口服混悬剂是人们常选用的剂型，这是由于其细粒型药物特别适于吞咽固体制剂困难的幼儿和老人服药。某些药物由于受溶出度限制，制成口服混悬剂可加快药物吸收速率和提高药物吸收率。在对狗药物动力学试验中，粒度为 169nm 纳米的达那唑混悬剂与该药 10μm 普通混悬剂比较表明，Cmax 高（3.01:0.20μg/ml），药时曲线下面积（AUC）大（16.5:1.0·g·h/ml）。纳米混悬剂的生物利用度与环糊精溶液制剂相近，说明前者克服了溶出速率限制的生物利用度。其绝对生物利用度是静脉注射的 82.3±10.1%。

实例显示纳米混悬剂明显地加快了起效时间，减少了进食/禁食比率，还可加大用药剂量而不增加药物毒性。纳米化萘普生实例说明可减少药物对胃部的刺激，而且将粒径从 20~30μm 减小至 270nm，使药物吸收加快（tmax=23.7:33.5）。此意味着萘普生纳米粒在局部浓度升高和时间延长，而减少了药物在整个胃内的滞留时间，减少了对整个胃部刺激。这些作用主要是加快了药物溶出速率，继而增加了溶出表面积。虽然减小了粒度，通过溶出和颗粒途径增加了吸收，然而小粒子自己凝聚导致吸收减少。

此外，减小粒度和增加表面积可增加粘膜粘附性，延长胃肠道内输送时间，使生物利用度增加。然而，此结果是复杂的。受表面电荷和纳米粒表面活性剂类型的影响。纳米粒自粘液层流出前这些参数决定了吸收至和渗透过粘液层到达表皮细胞下的能力。可采用包肠溶衣可防止初始唾液蛋白包裹纳米粒造成的吸收干扰，也可借此靶向结肠炎症内的巨嗜细胞。

通过将粒度减小至亚微粒水平，临床前研究显示胃肠道吸收完整的多聚粒，涉及通过胃肠

道淋巴样组织的集合淋巴结内 M 细胞机制。此摄取途径与肠系膜淋巴导管相联通,经胸导管排空进入全身性血液循环。因而,此途径避免了首过代谢,且可靶位给药治疗淋巴系统疾病。如在细胞研究中发现此途径原药物吸收少,可通过进入肠道上皮上的转运受体以维生素 B12 等包裹药物来提高。还发现,采用表面活性剂断裂肠道 p 糖蛋白药物流出泵循环。

4.2 注射给药

水溶性差的药物常以过量的共溶剂制成注射剂,这会引引起过敏反应,造成注射部位疼痛,血液中药以载体稀释后会沉淀。脂质可能有助于脂溶性药物释药,但对结晶能高的药物脂质爱莫能助。探究各种途径,人们研制了注射用药物纳米混悬剂。此途径得到普遍的应用,尤其是水溶性小于几百 $\mu\text{g/ml}$ 的药物。国外文献已报道了纳米混悬剂在抗肿瘤药、镇痛药、抗真菌药、抗菌药、恶性体温过高和癌症疼痛治疗药中的应用。

注射纳米混悬剂可获得一些较佳的药物动力学图。如果纳米粒易溶于血液,药物动力学和药物组织分布与药物溶液制剂相近,起效相对较快。另一方面,储库型注射剂通过皮下、肌肉或皮内途径释药延长了药物的释放,这是由于载有较多的药物可安全地进入注射小容积。纳米混悬剂与聚合物纳米粒载体的区别是载药能力大(高达 30%)。粒径小的纳米粒溶出显著较微粒混悬剂快,注射后不出现凝聚。由于药物溶出常呈从储库内全身性摄取速率限制步骤,纳米混悬剂也常能形成较高的血药达峰浓度。但由于纳米混悬剂不能像溶液制剂那样立即溶出,故无与其相关的毒性,且能安全地载荷大剂量药物。

如果静脉注射粒子不立即溶解,它们被主要在肝内枯否细胞和脾内单核吞噬细胞系统(MPS)的巨噬细胞摄取。当被吞噬的药粒遇到还原的吞噬溶酶体 pH 值,它们的溶解度-pH 释药图可使药物溶出。其亲脂性可允许通过吞噬溶酶体膜,离开细胞膜泡进入胞浆,以药物浓度梯度扩散退出细胞。此静脉储库作用在药物动力学图显示,显著降低了 C_{max} ,但延长了 $t_{1/2}$ 。它对某些类型的药物非常有利,其毒性随着血药浓度峰值降低而减少,疗效随 AUC 增大而提高,已报道过三唑类抗真菌药实例。抗真菌药伊曲康唑纳米混悬剂静脉注射后毒性显著较以环糊精为增溶剂的市售伊曲康唑制剂(杨森制药公司的 Sporanox)小。纳米混悬剂允许以非常大的用药剂量注入大鼠和狗体内,继而提高了疗效,在接种白色念珠菌免疫抑制大鼠模型上的死亡率和菌落计数获得证明。在动物模型上用纳米混悬剂治疗,使组织内载药量越大越能成功地治疗通常对伊曲康唑耐药性的真菌感染。

伊曲康唑纳米结晶混悬剂在临床研究中的药物动力学参数,可与临床医师案头手册所列的市售伊曲康唑注射液(Sporanox)相媲美。纳米结晶混悬剂占有较大的分布容积($1,677 \pm 827 \text{ l}$; $796 \pm 185 \text{ l}$),清除率稍缓($3.35 \pm 1.8 \text{ l/h}$; $22.9 \pm 5.7 \text{ l/h}$), $t_{1/2}$ 较长($346 \pm 225 \text{ h}$ 末端: 35.4 ± 29.4 平均和 30 h 末端),初始 24 小时的血药浓度曲线下面积大[AUC₂₄ ($51,558 \pm 10,635 \mu\text{g}\cdot\text{h/l}$; $30,605 \pm 8,961 \mu\text{g}\cdot\text{h/l}$)。此数据性质与 MPS 储库性质相一致,使纳米混悬剂的释药时间延长,患者对纳米混悬剂的耐受性好。巨噬细胞摄取机制也阐明了氯法齐明纳米混悬剂的性质。静脉注射后,此药脂质体制剂和纳米混悬剂在肝、脾和肺部的分布相似,疗效相近。

如果纳米粒水溶性太差或对不能代谢成水溶性药物,则仍将保留在巨噬细胞内,解决此问题可采用药物分子的化学修饰在巨噬细胞分离后增加清除率。在此情况下,皮下注入纳米粒 X 线对照剂,随后细胞摄取,释至淋巴结等造成这些器官不透光。修饰的药物分子随后被清除。溶出缓慢的药物以磷脂-聚乙二醇修饰表面,可延缓蛋白质吸收和纳米粒的调理作用,因而减少巨噬细胞的摄取。如此可延长体内循环时间,使其有机会逸处血管系统进入肿瘤、感染和炎症部位。事实上,通过对肿瘤、感染和炎症部位增加渗透和滞留即可形成被动靶位给药。

美国 FDA 已批准美国生命科学(American Bioscience)公司开发的白蛋白结合紫杉醇纳米粒注射混悬液(ABRAXANE)上市,用于治疗转移性乳腺癌。本品适用于转移性乳腺

癌联合化疗失败后或辅助化疗 6 个月内复发的乳腺癌。由于本品采用纳米粒技术，可以高出 50% 的剂量 30 分钟采用普通静脉插管将紫杉醇释至体内。将紫杉醇溶于有毒溶媒 Cremophor-EL 的对照品 Taxol 使用前需使用甾体类激素和抗组胺类药预先治疗以避免过敏反应，而且输注时间长达 3 小时。

ABRAXANE 的批准是基于对转移性乳腺癌患者 3 项临床研究的数据：106 例 2 项 ABRAXANE 开标 II 期临床研究；1 项 454 例随机 1:1 ABRAXANE 注入两臂或采用 Cremophor-EL 溶媒的 Taxol 注射液进行随机对照 III 期临床研究。接受 ABRAXANE 治疗的患者疗效几乎是含 Cremophor-EL 溶媒紫杉醇制剂的 2 倍。因 ABRAXANE 不含有毒溶媒，用药剂量比 Taxol 大，故可增强抗肿瘤作用。此外，白蛋白是正常向细胞输注营养的蛋白质，研究显示它在快速生长的肿瘤中积蓄。因而，白蛋白结合的紫杉醇可专一释至肿瘤细胞可提高药物的疗效。

4.3 吸入给药

靶向肺深部所采用的吸入气雾剂的平均气体动力学直径为 $1\sim5\mu\text{m}$ 。以普通方法固体分散于液体中，药物固体粒子具有的粒度大小与气雾剂的相配伍。因而，药粒在载体液滴中出现统计意义上不均匀分布。纳米混悬剂可通过每一液滴中的粒子数量改善。研究显示，纳米混悬剂较微粒制剂显著增加了呼吸道的药物吸收，而全身性吸收减少。通过匀质化制成的纳米混悬剂，粒径自 $4.4\mu\text{m}$ 减小至 $0.73\mu\text{m}$ ，吸入剂量从 $227\mu\text{g}$ 增至 $421\mu\text{g}$ 。采用已批准的表面活性剂作为药物纳米混悬剂的助悬剂，避免了聚合物助悬剂引起的安全性问题。

在 I 期临床研究中，布地奈德雾化纳米结晶（ $75\sim300\text{nm}$ ）混悬液比粒径较大的 4400nm Pulmicort Respules 吸入剂具有双倍的 C_{max} ，而 t_{max} 几乎只有一半。以 AUC 为指标的吸收总量，快速吸收形成较高的达峰浓度，主要是药物快速溶出或通过肺部末梢毛细血管进入血流。

纳米混悬剂对肺泡巨噬细胞靶向给药引人注目：可提高这些靶细胞内的药物浓度和减少全身性药物浓度，因而减少潜在的毒性。延长局部药物浓度，可望减少用药次数。此可用于治疗肺结核，分支杆菌存在于巨噬细胞。

将颗粒释至肺部，必需克服呼吸道清除机制。其包括上呼吸道粘膜-纤毛系统和肺部深处肺泡巨噬细胞的摄取。纳米混悬剂可减少在前者内的沉积，而增加在后者内的沉积。因而，胰岛素纳米粒的开发受人关注，巨噬细胞摄取后出现吞噬溶酶体降解此蛋白质药物。然而，分子以适宜的溶解度-pH 值图，在酸环境中的稳定性，巨噬细胞摄取可简单地形成缓释机制。此外，修饰表面包裹可减少吞噬作用。掺入纳米粒吸引人的系统与范德华力一起，形成大的多孔颗粒有利于小吞噬作用和强吸收。粒度大于 $3\mu\text{m}$ 限制了有效地吞噬，因而可在肺部滞留时间延长到达缓释作用。但由于纳米粒是多孔的，可形成最佳气动力学粒径。

4.4 中枢神经系统给药

纳米混悬剂提供了增加水难溶性药物释至大脑的浓度而降低全身性药物浓度的方法。以抗肿瘤药白消安微粒对小鼠静脉注射显示显著有效。此研究已进入对肿瘤性脑膜炎患者的 I 期临床研究，通过脑室和腰椎穿刺给药。结果显示，患者对药物耐受性好，延缓了疾病的恶化。对狗和人硬膜外注射 10% 安苯丁酯混悬液治疗，均耐受性好。未来的研究可能也涉及微创给药途径，静脉注射纳米混悬液后对大脑被动靶位给药（如同脂质体经聚乙二醇化处理）或主动靶位给药。在这些研究中发现，制剂中采用吐温 80 可使载脂蛋白 E 沉积在纳米粒上，通过大脑内皮细胞上的受体促进大脑吸收。

5 结语

纳米混悬剂技术最初注重增加药物的溶出，纳米混悬剂技术未来的发展方向是制成各种释药系统；将研发应用于蛋白质药物；控制无定型相的稳定性可使药物纳米混悬剂溶出更快；将开发多用途的包衣技术。在静脉释药系统方面，将改善吞噬药物后控制红细胞浆质的脱逸，

靶向给药更为广泛。学习长效脂质体进行被动靶向给药。以聚合物纳米粒经验可能有利于血脑屏障的靶向给药，口服给药可结合纳米混悬剂与受体调节粒子吸收。此种结合，溶出问题大部分解决，应着重解决药物吸收的障碍--渗透限制吸收。解决此问题还可同时避免肝脏的首过代谢。未来，将水溶性药物修饰成不溶性药物复合物采用纳米混悬剂释药，具有更多的优点。