基于超临界流体技术制备药物制剂的研究进展

王琳¹, 许大壮¹, 代奇轩¹, 楚成超¹, 李东^{1*}, 刘刚^{1,2*}

1. 厦门大学公共卫生学院, 分子影像暨转化医学研究中心, 厦门 361102;

2. 厦门大学化学化工学院, 谱学分析与仪器教育部重点实验室, 厦门 361105

* 联系人, E-mail: lidong3168@163.com; gangliu.cmitm@xmu.edu.cn

2020-10-13 收稿, 2020-11-24 修回, 2020-12-30 接受, 2021-01-07 网络版发表

国家重点研发计划(2017YFA0205201)和国家杰出青年科学基金(81925019)资助

摘要 超临界流体是温度和压力同时高于其临界值的流体, 兼具气体和液体双重性质. 通过改变温度和压力可对流体的理化性质进行调节, 从而实现有效的分离和化学反应. 基于其独特性质, 目前超临界流体已广泛应用在天然有机成分萃取、颗粒制造以及化学反应等领域, 由此衍生出的技术统称为超临界流体技术. 本篇综述着重介绍超临界流体技术在医药领域的应用, 包括药物纳米粒子及纳米药物载体的制备、纳米酶的制备以及超稳定药物复合制剂的制备. 介绍了其基本原理、重点工艺流程以及操作条件. 最后对超临界流体技术在纳米药物工业化生产的前景进行展望.

关键词 超临界流体, 纳米药物载体, 药物递送, 超稳定药物混合制剂, 绿色制备

超临界流体(supercritical fluid technology, SCF)是指物质处于超过本身临界温度和临界压力的状态, 兼具气体和液体双重性质, 既易于扩散运动, 又对溶质有较大的溶解度. 在临界点附近, 流体的物理化学性质随温度或压力的细微变化十分敏感. 基于其独特性质, 目前超临界流体广泛应用于生产生活中的各个领域, 由此衍生出超临界萃取技术、超临界流体微粒化技术、超临界流体中的化学反应等超临界流体技术^[1]. CO₂由于其价格低廉、化学性质稳定、操作条件温和, 是目前应用最为广泛的超临界流体溶剂^[2]. CO₂的临界压力 P_c 为7.37 MPa, 对设备条件要求低, 临界温度 T_c 为304.2 K, 可在室温下实现超临界流体操作, 节省能耗.

近年来, 医药研发领域面临的主要挑战有药物溶解度低、在体内稳定性差等, 进而导致药物的生物利用度低, 治疗效果不佳. 为解决上述问题, 可采用以下两种方法^[3]: 一是减小药物粒径(即微粒化/纳米化), 通

过将药物颗粒缩小至纳米级而增加药物颗粒的表面积, 从而导致更高的溶解度和溶出度; 二是对水溶性较差的药物进行物理、化学、结构性质的改性, 使其形成更易溶或更稳定的药物, 如多晶型物、盐、水合物等. 与传统制药方法相比, 超临界流体技术制备药物制剂具有生物活性高、纯度高、杂质少、绿色安全、环境友好的内在特征, 是制药行业颇有前景的新工艺. 基于超临界流体技术制备药物制剂也吸引了广大科研工作者的兴趣, 如陈爱政课题组^[4]应用乳化联合CO₂抗溶剂沉淀法成功制备了负载胰岛素的聚乳酸多孔微球, 结果显示微球负载的胰岛素与原胰岛素结构和作用无显著差异, 且具有缓释作用, 提高了蛋白质药物肺给药的安全性和适用性. 应用超临界技术构建药物输送系统, 基本无有机溶剂残留, 符合绿色环保的原则. 再如姚善涓课题组^[5]利用水力空化强化混合超临界流体辅助雾化法制备了负载化疗药物阿霉素的壳聚糖纳米颗粒,

引用格式: 王琳, 许大壮, 代奇轩, 等. 基于超临界流体技术制备药物制剂的研究进展. 科学通报, 2021, 66: 1187–1194

Wang L, Xu D Z, Dai Q X, et al. Research progress in the preparation of pharmaceutical formulations based on supercritical fluid technology (in Chinese). Chin Sci Bull, 2021, 66: 1187–1194, doi: 10.1360/TB-2020-1300

结果表明,经纳米颗粒包裹的药物具有良好的生物活性,且表现出较强的pH响应性.此外,本课题组^[6]利用超临界CO₂流体使碘油和吡啶菁绿共混合,得到了超稳定均相药物-碘油制剂,具有很好的临床应用前景.

本文总结了基于超临界流体技术制备药物纳米粒子及纳米药物载体、纳米酶以及超稳定药物复合制剂的最新研究成果,介绍了其基本原理以及优势特点,并展望超临界流体技术在纳米医药领域的发展前景.

1 超临界流体技术制备药物纳米粒子

近年来,超临界流体技术在颗粒形成领域,尤其是药物微粉化领域显示出巨大潜力.通常我们认为纳米粒子^[3]是外部尺寸均为纳米级(长度范围在1~200 nm)的纳米物体,且纳米粒子的最长和最短轴没有显著差异.在制药业及纳米药物领域,通常将纳米级的定义扩展到粒径小于1~5 μm的固体颗粒,即在亚微米和近亚微米区域^[3].将药物颗粒缩小至纳米级,可增加纯药物颗粒的表面积,从而增大其溶解度以及活性物质的生物利用度.

传统的药物粒子制备技术包括机械粉碎、喷雾干燥等,但存在对药物粒径控制能力差、有机溶剂残留、药物生物活性低等问题^[7].超临界流体技术极大地改善了药物纳米粒子的制备,克服了传统技术的缺点,是一种高效绿色的微粉化技术.

根据CO₂在制备过程中所起的不同作用,将微粒制备方法分为三大类:CO₂作为溶剂、CO₂作为抗溶剂、CO₂作为溶质或共溶质^[3,8,9].近5年来,基于超临界流体技术制备纳米粒子的相关研究报道有数十篇,本文按照上述分类选择有代表性的研究成果进行阐述,如表1所示.

1.1 超临界流体作为溶剂

超临界溶液快速膨胀法(rapid expansion of supercritical solution, RESS)选取易溶于CO₂流体的溶质,将固体溶质溶解在CO₂流体中形成超临界溶液,利用其溶解度随流体密度发生变化的特点,通过操纵压力的变化来改变CO₂的密度,从而引起溶解能力的改变.在实际制备中超临界混合物绝热膨胀,通过特制的喷嘴快速喷入到低压环境中,使溶质瞬间达到过饱和态,在极短时间内形成大量晶核并生成粒径很小且分布均匀的微米或纳米级固体颗粒.另一方面,当药物或聚合物在超临界流体中溶解能力很低时,可以选择加入共溶剂

来提高其溶解度^[8,17,18].

值得注意的是,超临界溶液快速膨胀法对微粒粒径分布的控制存在一定局限性,因此在此基础上进行改进和发展,得到一种新技术:超临界溶液快速膨胀为液体溶剂法(RESOLV)^[19].该技术可防止膨胀喷嘴处的颗粒结块,并确保产品的稳定性和可分散性以及纳米颗粒的均匀尺寸.Xiang等人^[10]使用RESOLV工艺制备了纳米级藤黄酸粒子,首先在不锈钢萃取容器中测量藤黄酸的溶解度,根据溶解度测定结果,选择最佳超临界条件($T_c=328.15\text{ K}$, $P_c=25.0\text{ MPa}$)进行藤黄酸纳米颗粒的制备.泵送超临界CO₂给整个系统增压,达到特定的实验条件后,大力搅拌固相藤黄酸和超临界CO₂的混合物,以达到液相饱和平衡.藤黄酸对多种癌症都具有极好的治疗功效,且在体内的不良反应少.但由于其生物半衰期短、溶解度差,导致藤黄酸药物生物利用度不佳,适用性也受到影响^[20].该研究表明,利用RESOLV工艺制备的藤黄酸纳米混悬液具有显著增强的生物利用度和抗肿瘤功效.

1.2 超临界流体作为抗溶剂

当药物在CO₂流体中不溶或溶解度较低时,CO₂作为抗溶剂.具体操作方法是选择一种既可溶解该药物又可与CO₂流体很好互溶的有机溶剂,通过液相体积膨胀,使溶质快速达到过饱和而析出固体微粒^[7],这种技术称为超临界流体抗溶剂法(SAS).

除传统的抗溶剂工艺外,超临界二氧化碳溶液增强分散法(SEDs)作为一种改进的SAS技术,同样在纳米粒子制备中发挥很大的优势.使用溶液增强分散法时,包含溶质和CO₂流体的溶液通过一个特殊设计的同轴喷嘴雾化,得到小尺寸的雾滴从而提高了传质速率^[8].

抗溶剂工艺在制药领域应用十分广泛,主要用于药物纳米粒子以及药物-聚合物复合纳米载体的制备.为了提高疏水性药物姜黄素的生物利用度,Zhao等人^[11]首次采用超临界二氧化碳溶液增强分散法制备了姜黄素纳米颗粒.溶液增强分散法的实验装置主要由3个主要部分组成,包括CO₂供应系统、有机溶液输送系统和高压容器.当达到理想实验条件时(即达到CO₂的超临界条件 $T_c=304.1\text{ K}$, $P_c=7.38\text{ MPa}$),通过高效液相色谱泵的不锈钢同轴喷嘴将超临界CO₂与溶解在丙酮中的姜黄素同时注入高压容器中.随后继续泵入新鲜的CO₂对沉淀颗粒进行清洗大约30 min,以消除有机溶

表 1 基于超临界流体技术制备的药物纳米粒子或药物载体^{a)}

Table 1 Preparation of nanoparticles or drug carriers based on supercritical fluid technology

CO ₂ 作用	技术名称	药物纳米粒子/载体	实验结果	文献
作为溶剂	RESOLV	藤黄酸	藤黄酸粒子的生物利用度及抗肿瘤能力增强	[10]
作为抗溶剂	SEDS	姜黄素	SEDS 工艺可有效提高疏水性药物的溶解性	[11]
	SAS	ATRA-PLLA	新型抗肿瘤药物控释制剂	[12]
	SAS	ICG-SF	刺激响应型纳米材料有效提高了提送药物的效率	[13]
	SAS	BGP	BGP 粒子具有更好的稳定性以及协同治疗作用	[14]
	SAS	FIS-PVP	疏水性药物与亲水性聚合物共组装, 可提高药物的溶解度	[15]
	SAS	多孔微球	利用多孔微球体系共载基因和药物进行联合治疗	[16]
作为溶质	SAA-HCM	药用聚合物载体微粒	主要应用于水溶性物质超细微粒的制备	[7]

a) RESOLV, 超临界溶液快速膨胀至液体溶剂法(rapid expansion of supercritical solution into a liquid solvent); SEDS, 超临界二氧化碳溶液增强分散法(solution-enhanced dispersion by SC-CO₂); SAS, 超临界流体抗溶剂法(supercritical fluids antisolvent); SAA-HCM, 水力空化强化混合超临界流体辅助雾化法(supercritical assisted atomization introduced by a hydrodynamic cavitation mixer); ATRA-PLLA, 维甲酸-聚乳酸纳米微粒; ICG-SF, 吲哚菁绿-丝素蛋白纳米颗粒; BGP, 黑磷-藤黄酸复合纳米颗粒; FIS-PVP, 非瑟酮-聚乙基吡咯烷酮纳米颗粒

剂残留。洗涤后, 将高压容器中的CO₂缓慢降至大气压力, 在底部过滤器上收集姜黄素纳米颗粒。最终制备的姜黄素纳米颗粒比原姜黄素具有更高的溶解性。该研究表明, 溶液增强分散法可有效提高疏水性药物的溶解性和溶出率。

Yang等人^[12]运用抗溶剂工艺以聚乳酸包裹全反式维甲酸得到维甲酸-聚乳酸微粒。该复合粒子克服了游离维甲酸在体内半衰期短的问题, 同时可阻断多种癌症通路以改善肝癌治疗。通过一系列体内外实验证明了该复合纳米粒子可显著增强维甲酸对肿瘤生长的作用, 其抗癌效果也明显好于维甲酸缓释微丸。此外, 该粒子具有可生物相容性、可生物降解性和对人体无毒等特点, 是一种颇具发展前景的肝癌靶向药物, 这也为制备抗肿瘤药物控释制剂提供了一个有效的平台。

新型纳米药物靶向载体是实现主动靶向并定点杀死肿瘤细胞的有效手段, 同时也可提高药物在肿瘤部位的浓度, 发挥多种药物的协同作用。为达到协同疗效以及解决黑磷量子点自身的局限性, Chen等人^[14]使用超临界流体技术将黑磷量子点、藤黄酸成功封装于三嵌段共聚物: 聚乳酸-聚乙二醇-聚乳酸纳米复合材料内, 形成了黑磷-藤黄酸(BGP)复合纳米颗粒。将黑磷量子点、藤黄酸以及三嵌段聚合物加入到二氯甲烷和丙酮的混合液中得到共混悬浮液。随后对其进行抗溶剂工艺处理, 在达到所需的超临界条件($T_c=45^{\circ}\text{C}$, $P_c=10\text{ MPa}$)后, 将CO₂流体和悬浮液以一定流速加入高压容器中, 通过特制喷嘴实现溶质和流体的增强混合。最后通过洗涤、降压, 收集得到负载黑磷量子点以及藤黄酸药物的纳米粒子。BGP颗粒显著提高了黑磷量子点的化

学稳定性和光热稳定性, 同时可实现光声成像引导的协同化学光热疗法, 具有临床抗肿瘤治疗的潜力。

近年来, 制备纳米范围内的小尺寸给药系统引起了医学界极大的兴趣。Chen等人^[15]利用抗溶剂工艺将聚乙基吡咯烷酮(PVP)包裹非瑟酮(FIS)制得FIS-PVP纳米颗粒, 从而克服FIS因水溶性差而导致的生物利用度低的问题。经超临界抗溶剂工艺后, FIS的溶解度及抗癌效果都有了显著提高, FIS-PVP粒子在乳腺癌细胞中也显示出良好的抗增殖作用。该研究表明, 疏水性药物与亲水聚合物在纳米尺度上共组装, 可显著提高活性药物的生物利用度。

刺激响应型纳米材料是目前在空间、时间和剂量控制的方式下递送药物最有效的载体之一。Chen等人^[13]采用抗溶剂工艺以丝素蛋白(SF)包裹吲哚菁绿(ICG), 成功制备了一种稳定、高生物相容性、双重刺激响应性的 ICG-SF纳米颗粒。该纳米粒子具有pH响应释放特性, 可在肿瘤酸性环境中释放出具有pH响应性的ICG, 并且显著提高ICG在体内的光热稳定性以及光热治疗效率。此外, 该研究通过一系列体内外实验证明 ICG-SF粒子可在近红外诱导的高热条件下成功消融肿瘤细胞。因此, 具有pH和近红外光双重响应特性的组合疗法是未来光热癌症治疗领域一个颇具前景的策略。

除了利用抗溶剂工艺制造纳米粒子以及纳米药物载体外, 陈爱政课题组^[4]利用超临界流体技术构建了微镶钠多孔微球, 在糖尿病以及肺癌治疗方面都取得较大进展。如宋湖凡^[16]采用压缩CO₂抗溶剂法, 制备得到共载靶向二肽基肽酶-4(DPP-4)基因的siRNA和胰高血糖素样肽的微镶纳聚乳酸多孔微球。首先采用离子凝

胶法制备得到壳聚糖纳米粒,随后利用抗溶剂技术制备多孔微球.钢瓶中的 CO_2 经制冷系统液化后,由高压柱塞泵加压至釜内压力达到8 MPa.待温度和压力稳定后,打开高压输液泵以一定流速输送乳液,乳液通过喷嘴处雾化喷入到 CO_2 中,开始抗溶剂制备过程,最终经洗涤、放压后获得多孔聚乳酸微球.其中包裹siRNA的壳聚糖纳米颗粒可抑制DPP-4的产生,从而延长胰高血糖素样肽的半衰期.包裹于微球中的胰高血糖素样肽随着聚乳酸微球的崩解而缓慢进入血液中,发挥持续降糖作用.研究证明所制得的微镶纳多孔微球体系具有良好的空气动力学性、载药性以及生物相容性,既能实现对基因的有效保护,又可充分发挥药物疗效.未来有望进一步应用这种共载基因和药物的多孔微球体系实现疾病的联合治疗.

1.3 CO_2 作为共溶剂

传统的超临界流体辅助雾化法是指 CO_2 既不作溶剂也不作抗溶剂,而是作为溶质溶解于溶液中,并通过辅助雾化作用从水溶液或有机溶剂中制备药物粒子.该技术最大的优势在于以水为单一溶剂,避免了有机溶剂残留以及除杂过程.此外,该技术温和的操作条件以及较强的粒径分布控制能力,使其适用于在水体系中制备水溶性药物粒子包括蛋白质及多肽类生物活性物质微粒.

在此基础上,姚善泾课题组^[5,7]对原有技术进行改进,引入了水力空化筛板,通过水力空化现象强化两相的对流传质,使 CO_2 流体和溶液更快更好地混合.这种新技术被称为水力空化强化混合超临界流体辅助雾化法(SAA-HCM).

沈煜斌^[7]在实验室已建立的SAA-HCM技术基础上,重点探索并制备了亲水性药用聚合物微粒、小分子化学药物微粒、蛋白质药物微粒以及各种载药聚合物微粒.实验结果证明,SAA-HCM技术在水溶性物质超细微粒制备领域颇具前景,弥补了其他超临界技术的不足.

2 超临界流体制备纳米酶

天然酶在生物反应过程中具有显著加快化学反应速率的功效,但由于其操作稳定性差、纯化及制备成本高等固有局限,使得天然酶的应用受到阻碍.因此,制备一种既可模仿天然酶的催化活性又能克服自身局限的纳米酶(即一种基于纳米材料的人工酶),引起了很

多研究者的兴趣.纳米酶具有可调的催化活性、优异的稳定性以及更好的经济前景^[21].常用的纳米酶制备材料为过渡金属氧化物,这种材料在仿酶催化活性方面表现出巨大的潜力^[22].目前利用现有方法制备此类纳米金属氧化物虽然取得一定成功,但获得的终产物常常存在分散性差、分离和提纯困难等缺点^[23].

为此,Kang等人^[24]利用超临界流体技术制备了一种具有葡萄糖传感特性的高效纳米酶.图1显示溶液增强分散法的仪器设置以及乙酰丙酮锰-聚乙烯吡咯烷酮纳米反应器的制备机理.首先,采用溶液增强分散法以聚乙烯吡咯烷酮(PVP)包裹乙酰丙酮锰($\text{Mn}(\text{acac})_3$),制备得到核壳纳米反应器,然后对其进行煅烧得到 Mn_2O_3 空心纳米粒子.通过这样一种简单、环境友好、成本低廉的方法,成功制备了一种稳定高效的纳米传感酶.这种纳米酶具备有效的过氧化物酶和葡萄糖氧化酶样活性,且在葡萄糖的测定中表现出优异的性能.

3 超临界流体制备超稳定药物制剂

目前肝癌的首选治疗方式是手术切除,但对于一些不具备手术切除指征的晚期肝癌患者,往往采用经导管动脉栓塞术(transcatheter arterial embolization, TAE)实现肿瘤降期,待符合手术指征后采用荧光导航实现精确的手术切除.临床使用时,常采用预先混合荧光试剂ICG和栓塞剂碘油来制备乳剂,以实现栓塞术后荧光引导肿瘤的切除.但手工混合方式制备的乳剂极不稳定,在短时间内就会出现分层,沉淀的荧光物质在术前被代谢清除,加之组织血液中ICG抗光漂白作用弱,导致术中荧光导航效果较差.因此,为了实现栓塞术后精确的手术导航,有必要开发一种既具有栓塞性又具有良好荧光特性的超稳定混合制剂^[6,25,26].

本课题组^[6]创建了超稳定均相碘化配方技术(super-stable homogeneous iodinated formulation technology, SHIFT).图2显示SHIFT技术的操作流程:将碘油与药物投入反应釜中,通过控制温度和压力使 CO_2 处于超临界状态,获得均一稳定的药物-碘油制剂.在介入手术的辅助下,将制剂靶向输送到肿瘤局部.研究发现这种新型碘油-ICG制剂具有长期的荧光稳定性,同时改善了ICG的光学性能,保留了碘油的栓塞性能.此外,本课题组^[6]已在动物模型及肝癌患者体内验证了利用SHIFT技术制备的吲哚菁绿复合制剂在手术切除时的优越导航效果.

借助于SHIFT技术的应用,将栓塞制剂与小分子药

图1 溶液增强分散法的仪器设置以及乙酰丙酮锰-聚乙烯吡咯烷酮纳米反应器的制备机理^[24]
Figure 1 Instrument setting of SEDS and preparation mechanism of $\text{Mn}(\text{acac})_3$ -PVP nanoreactor^[24]

图2 SHIFT技术的示意图^[25]
Figure 2 Diagram of SHIFT^[25]

物优势互补结合, 最终实现比单一治疗更佳的肿瘤治疗效率^[25,26]。SHIFT作为一个绿色高效、普适性强的技术平台, 有望实现将各种常用的荧光药物、化疗药物、核素药物与栓剂相结合, 从而在未来的临床抗癌治疗中发挥更大的应用价值。

4 总结与展望

超临界流体符合绿色化学的原则, 克服了传统技术需应用有毒有机溶剂和高能源的问题^[18]。作为一种

绿色、环保的新工艺, 超临界流体技术在纳米医药领域已显示出巨大潜力和优势。

如上述介绍, 虽已利用超临界流体技术成功制备微粒、微球、药物载体、纳米酶以及超稳定复合制剂, 但在制备过程中仍存在一些挑战。如在纳米颗粒的制备中, 缺乏可靠的实验数据和模型来描述和预测复杂的多组分高压相平衡、热物理性质、流体和喷雾动力学、传质和成核增长过程, 这就可能影响对终产品性能的优化和控制, 或许可以解释基于超临界流体技术

制备的纳米粒子尚未广泛应用于制药行业,未来这也可能成为超临界流体技术发展的新契机^[3,27]。

超临界流体技术有望从实验室规模转移到临床医药研发领域,并结合经济、环保等方面迅猛发展。此外

随着对个性化治疗、生物环保的愈发重视,未来超临界流体这一新型的绿色技术将被广泛应用于目前使用传统有机溶剂的领域^[28],以及用作各种生物活性成分的提取分离^[29,30],不断推动生物制药领域发展。

参考文献

- 1 Li S F, Zhang M H. Supercritical Fluid Technology and its Application (in Chinese). Beijing: Chemical Industry Press, 2014 [李淑芬, 张敏华. 超临界流体技术及应用. 北京: 化学工业出版社, 2014]
- 2 Duan X W. Development and application of supercritical fluid extraction technology (in Chinese). Guangdong Sericult, 2018, 52: 35–39 [段筱薇. 超临界流体萃取技术的发展及应用. 广东蚕业, 2018, 52: 35–39]
- 3 Padrela L, Rodrigues M A, Duarte A, et al. Supercritical carbon dioxide-based technologies for the production of drug nanoparticles/nanocrystals—A comprehensive review. *Adv Drug Deliver Rev*, 2018, 131: 22–78
- 4 Chen A Z, Tang N, Wang S B, et al. Insulin-loaded poly-L-lactide porous microspheres prepared in supercritical CO₂ for pulmonary drug delivery. *J Supercrit Fluids*, 2015, 101: 117–123
- 5 Peng H H, Hong D X, Guan Y X, et al. Preparation of pH-responsive DOX-loaded chitosan nanoparticles using supercritical assisted atomization with an enhanced mixer. *Int J Pharm*, 2019, 558: 82–90
- 6 Chen H, Cheng H, Dai Q, et al. A superstable homogeneous lipiodol-ICG formulation for locoregional hepatocellular carcinoma treatment. *J Control Release*, 2020, 323: 635–643
- 7 Shen Y B. Preparation of drug-loaded microparticulates from aqueous solution by supercritical fluid assisted atomization with enhanced mixer (in Chinese). Doctor Dissertation. Hangzhou: Zhejiang University, 2016 [沈煜斌. 强化混合超临界流体辅助雾化法在水体系中制备载药微粒的应用基础研究. 博士学位论文. 杭州: 浙江大学, 2016]
- 8 Sihvonen M. Advances in supercritical carbon dioxide technologies. *Trends Food Sci Technol*, 1999, 10: 217–222
- 9 Knez Z, Pantic M, Cor D, et al. Are supercritical fluids solvents for the future? *Chem Eng Proc*, 2019, 141: 8
- 10 Xiang S T, Chen B Q, Kankala R K, et al. Solubility measurement and RESOLV-assisted nanonization of gambogic acid in supercritical carbon dioxide for cancer therapy. *J Supercrit Fluids*, 2019, 150: 147–155
- 11 Zhao Z, Xie M, Li Y, et al. Formation of curcumin nanoparticles via solution-enhanced dispersion by supercritical CO₂. *Int J Nanomed*, 2015, 10: 3171–3181
- 12 Yang D, Luo W, Wang J, et al. A novel controlled release formulation of the Pin1 inhibitor ATRA to improve liver cancer therapy by simultaneously blocking multiple cancer pathways. *J Control Release*, 2018, 269: 405–422
- 13 Chen B Q, Kankala R K, He G Y, et al. Supercritical fluid-assisted fabrication of indocyanine green-encapsulated silk fibroin nanoparticles for dual-triggered cancer therapy. *ACS Biomater Sci Eng*, 2018, 4: 3487–3497
- 14 Chen B Q, Kankala R K, Zhang Y, et al. Gambogic acid augments black phosphorus quantum dots (BPQDs)-based synergistic chemophotothermal therapy through downregulating heat shock protein expression. *Chem Eng J*, 2020, 390: 124312
- 15 Chen L F, Xu P Y, Fu C P, et al. Fabrication of supercritical antisolvent (SAS) process-assisted fisetin-encapsulated poly (vinyl pyrrolidone) (PVP) nanocomposites for improved anticancer therapy. *Nanomaterials*, 2020, 10: 322
- 16 Song H F. Development of NPs-inlaid porous PLLA microspheres co-loaded with siRNA and GLP-1 by compressed CO₂ antisolvent process and their application in diabetes therapy (in Chinese). Master Dissertation. Xiamen: Huaqiao University, 2016 [宋湖凡. 压缩二氧化碳流体抗溶剂法构建微纳PLL A多孔微球共载siRNA和GLP-1用于糖尿病治疗的研究. 硕士学位论文. 厦门: 华侨大学, 2016]
- 17 Molino A, Mehariya S, Di Sanzo G, et al. Recent developments in supercritical fluid extraction of bioactive compounds from microalgae: Role of key parameters, technological achievements and challenges. *J CO₂ Util*, 2020, 36: 196–209
- 18 Sánchez-Camargo A D P, Parada-Alfonso F, Ibáñez E, et al. On-line coupling of supercritical fluid extraction and chromatographic techniques. *J Sep Sci*, 2017, 40: 213–227
- 19 Dalvi S V, Azad M A, Dave R. Precipitation and stabilization of ultrafine particles of Fenofibrate in aqueous suspensions by RESOLV. *Powder Technol*, 2013, 236: 75–84
- 20 Feng Z, Wang Z, Yang Y, et al. Development of a safety and efficacy nanoemulsion delivery system encapsulated gambogic acid for acute myeloid leukemia *in vitro* and *in vivo*. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 125: 172–180
- 21 Wei H, Wang E. Nanomaterials with enzyme-like characteristics (nanozymes): Next-generation artificial enzymes. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 6060–6093
- 22 Huang Y, Ren J, Qu X. Nanozymes: Classification, catalytic mechanisms, activity regulation, and applications. *Chem Rev*, 2019, 119: 4357–4412

- 23 Yang D P, Li Z, Liu M, et al. Biomass-derived carbonaceous materials: Recent progress in synthetic approaches, advantages, and applications. [ACS Sustain Chem Eng](#), 2019, 7: 4564–4585
- 24 Kang Z W, Kankala R K, Chen B Q, et al. Supercritical fluid-assisted fabrication of manganese (III) oxide hollow nanozymes mediated by polymer nanoreactors for efficient glucose sensing characteristics. [ACS Appl Mater Interfaces](#), 2019, 11: 28781–28790
- 25 Cheng H, Yang X, Liu G. Superstable homogeneous iodinated formulation technology: Revolutionizing transcatheter arterial chemoembolization. [Sci Bull](#), 2020, 65: 1685–1687
- 26 Chen H, Cheng H W, Ren E, et al. “Water in milk exists, together achieving more”: Harnessing superstable homogeneous iodinated formulation technology for clinical medicine (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2020, 65: 2538–2540 [陈虎, 程红伟, 任恩, 等. “山因云晦明, 云共山高下”: 超稳定均相碘油配方技术的临床应用. *科学通报*, 2020, 65: 2538–2540]
- 27 Hassim N, Markom M, Rosli M I, et al. Scale-up criteria and economic analysis for supercritical fluid extraction of *Phyllanthus niruri*. [Chem Eng Process](#), 2019, 139: 14–22
- 28 Djas M, Henczka M. Reactive extraction of carboxylic acids using organic solvents and supercritical fluids: A review. [Sep Purif Technol](#), 2018, 201: 106–119
- 29 Fu C, Liu M, Li Y, et al. UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS analysis for identification of lipophilic components in citri sarcodactylis fructus from different origins in China using supercritical CO₂ fluid extraction method. [ACS Omega](#), 2020, 5: 11013–11023
- 30 Zhang Q W, Lin L G, Ye W C. Techniques for extraction and isolation of natural products: A comprehensive review. [Chin Med](#), 2018, 13: 20

Summary for “基于超临界流体技术制备药物制剂的研究进展”

Research progress in the preparation of pharmaceutical formulations based on supercritical fluid technology

Lin Wang¹, Dazhuang Xu¹, Qixuan Dai¹, Chengchao Chu¹, Dong Li^{1*} & Gang Liu^{1,2*}¹ Center for Molecular Imaging and Translational Medicine, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102, China;² Key Laboratory of Spectrochemical Analysis & Instrumentation, Ministry of Education, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361105, China

* Corresponding authors, E-mail: lidong3168@163.com; gangliu.cmitm@xmu.edu.cn

Supercritical fluid is a fluid whose temperature and pressure are both higher than its critical value (P_c and T_c). At the critical point, the physical and chemical properties of the fluid are very sensitive to slight changes in temperature or pressure. At present, supercritical fluid is widely used in various fields of healthcare, from which supercritical extraction technology, supercritical fluid microparticle technology, chemical reaction in supercritical fluid and so on are derived. CO_2 is the most widely used supercritical fluid due to its low price, stable chemical properties and mild operating conditions. The critical pressure P_c of CO_2 is 7.37 MPa, which has low requirements for equipment conditions. The critical temperature T_c is 304.2 K, which can realize supercritical fluid operation at room temperature and save energy. This paper reviews the application of supercritical fluid technology in the preparation of pharmaceutical formulations, focusing on the problems of pharmaceutical research and clinical translation. Compared with the traditional pharmaceutical methods, the preparation of pharmaceutical formulations by supercritical fluid technology has the inherent characteristics of high biological activity, high purity, less impurities, green and safe, environmentally friendly. It is a promising new process in the pharmaceutical industry and also attracts the interest of scientific researchers. This review also summarizes the latest research achievements in the preparation of pharmaceutical nanoparticles, nano-drug carriers, nano-enzymes and super-stable pharmaceutical compounds based on supercritical fluid technology, introduces its basic principles and advantages, and looks forward to the development prospect of supercritical fluid technology in the field of nano-medicine.

The main challenges in the field of pharmaceuticals are low solubility and poor stability *in vivo*. In order to solve these problems, supercritical technology is used to prepare nano-drugs, such as gambogic acid particles and curcumin particles, featuring improved solubility and bioavailability. Reducing drug particles to the nanoscale can increase the surface area of pure drug particles, thus increasing their solubility and bioavailability of active substances. In addition, small-scale drug delivery systems could be prepared by using supercritical fluid antisolvent method, which effectively improved the stability and solubility of active drugs and basically produced no organic solvent residue.

More recently, a new superstable homogeneous iodinated formulation technology (SHIFT) was proposed and developed to improve the stability of drugs in lipiodol for lipiodol-based transcatheter arterial embolization (TAE) in hepatocellular carcinoma interventional therapy. By controlling temperature and pressure to make CO_2 in a supercritical state, the lipiodol and indocyanine green (ICG) were mixed to obtain a uniformly stable medicine-iodized formulation. It was found that the lipiodol-ICG formulation had long-term fluorescence stability, improved the optical performance of ICG, and retained the embolization performance of lipiodol-ICG. With the application of SHIFT, embolization preparations and small-molecule drugs are combined to achieve better tumor treatment efficiency than single therapy. As a green, efficient and widely applicable technology platform, SHIFT is expected to combine various commonly used fluorescent drugs, chemotherapy drugs and radionuclide drugs with embolization agents, thus playing a greater application value in the future clinical anticancer treatment.

In summary, supercritical fluid technology is in line with the principle of green chemistry, which overcomes the problems of toxic organic solvents and high energy in the traditional technology, and has shown great potential and advantages in the field of medicine. Despite the growing success of supercritical fluid technology, there are still some challenges in the preparation process, such as the lack of reliable experimental data and models, and the large-scale application in the pharmaceutical industry. With the increasing emphasis on personalized medicine, this green technology will continue to develop, and it is expected to achieve large-scale use from laboratory scale to industrialization in the future.

supercritical fluid, nano-drug carrier, drug delivery, super-stable drug mixture, green preparationdoi: [10.1360/TB-2020-1300](https://doi.org/10.1360/TB-2020-1300)