

引用:欧阳振,王利利,张志浩,等. 纳米晶药物技术创新、稳定机制与应用研究进展[J]. 聊城大学学报(自然科学版), 2026, 39 (5): 777-788.

Citation: Ouyang Zhen, Wang Lili, Zhang Zhihao, Wang Zhengping, Han Jun. Advances in nanocrystal drug: technological innovations, stabilization mechanisms, and applications[J]. Journal of Liaocheng University (Natural Science Edition), 2026, 39 (5): 777-788.

文章编号 1672-6634(2026)05-0777-12

DOI 10.19728/j.issn1672-6634.2025120024

纳米晶药物技术创新、稳定机制与应用研究进展

欧阳振¹, 王利利¹, 张志浩¹, 王正平^{1,2}, 韩军^{1,2}

(1. 聊城大学 生物制药研究院, 山东 聊城 252059; 2. 聊城高新生物技术有限公司, 山东 聊城 252059)

摘要 纳米晶技术是突破难溶性药物递送瓶颈的关键策略。通过“自上而下”与“自下而上”两类制备技术以及组合技术的优势,能够实现对纳米晶粒径与形貌的精准调控。近年来,人工智能与机器学习的深入应用,正推动该领域从传统的经验试错转向数据驱动的理性设计,显著提升了处方筛选与工艺开发的效率。本综述系统梳理了纳米晶药物的制备方法、稳定性策略及递送系统,并整合了在粒径形貌调控、稳定性机制解析、新型固化技术以及多领域递送应用等方面的最新研究进展,旨在为研究人员全面把握纳米晶技术的现状与挑战提供清晰框架,具有重要的学术参考价值。

关键词 纳米晶; 制备技术创新; 稳定性机制; AI 辅助优化; 多途径给药; 产业化挑战

中图分类号 R943

文献标志码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Advances in nanocrystal drug: technological innovations, stabilization mechanisms, and applications

OUYANG Zhen¹, WANG Lili¹, ZHANG Zhihao¹,
WANG Zhengping^{1,2}, HAN Jun^{1,2}

(1. Institute of Biopharmaceutical Research, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China;

2. Liaocheng High-tech Biotechnology Co., Ltd., Liaocheng 252059, China)

Abstract Nanocrystal technology is a key strategy to overcome the delivery limitations of poorly soluble drug delivery. Leveraging the complementary strengths of “Top-down”, “Bottom-up”, and combined methodologies permits the tailored control of nanocrystal size and morphology. In recent years, the integration of artificial intelligence (AI) and machine learning (ML) has driven a paradigm shift in this field by shifting the approach away from traditional empirical trial-and-error toward data-driven rational design, thereby significantly enhancing formulation screening and process development efficiency. This review provides a systematic examination of preparation methods, stabilization strategies, and delivery systems for nanocrystal-based drugs. It incorporates recent advances in particle size and morphology control, stability

收稿日期: 2025-12-31

基金项目: 山东省重点研发计划项目(2025CXPT139); 山东省泰山产业领军人才计划项目(tscx202312172); 山东省自然科学基金项目(ZR2025QC895); 聊城大学博士及高层次人才科研启动基金项目(318052421)资助

通信作者: 韩军, 男, 汉族, 教授, 博士, 山东省泰山学者特聘专家, 研究方向: 新型药物制剂, E-mail: junhanmail@163.com.

mechanism analysis, novel solidification technologies, and multi-route delivery applications. The work aims to offer a coherent framework for researchers to fully understand the current landscape and challenges in nanocrystal technology, serving as a comprehensive academic reference for future studies.

Keywords nanocrystal; preparation technology innovation; stability mechanism; AI-assisted optimization; multi-route of administration; industrialization challenges

0 引言

随着现代制药技术的快速发展,提高难溶性药物的生物利用度已成为制剂研究的核心挑战之一。根据生物药剂学分类系统(Biopharmaceutical classification system, BCS)的划分,药物可根据溶解性与渗透性分为四类^[1],其中Ⅱ类(低溶解度/高渗透性)与Ⅳ类(低溶解度/低渗透性)药物在已上市及在研化合物中占有重要比例。据统计,约40%已经上市的药物和高达90%在研药物均属于此类难溶性化合物^[2]。这类药物的溶解度缺陷直接影响其体内吸收效率,进而制约治疗效果的实现。为应对这一挑战,脂质体、无定形固体分散体、纳米制剂及微球等多种递送策略相继发展^[3-4]。在纳米药物递送系统中,纳米晶(Nanocrystals, NCs)是提升低水溶性药物生物利用度的重要方法^[5]。国内外已批准数十种 NCs 药物上市,包括 Rapamune[®](西罗莫司)、Emend[®](阿瑞匹坦)和 Tricor[®](非诺贝特)等^[6]。

NCs 技术通过将药物颗粒处理至纳米尺度(平均粒径小于1 μm),构建由纯药物晶体与少量稳定剂组成的单组分体系^[5-7]。其增溶机制主要基于 Noyes-Whitney 方程^[8]和 Ostwald-Freundlich 方程^[1]的理论基础。粒径的减小显著增加了药物的比表面积,从而同步提高药物的溶出速率与表观饱和溶解度,最终提升其在体内的生物利用度。这一基于物理原理的增溶路径,为难溶性药物的剂型优化提供了重要策略。

Noyes-Whitney 方程

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{hV}(C_s - C), \quad (1)$$

式中 dC/dt 为溶出速率, D 为扩散系数, S 为固体表面积, h 为扩散边界层厚度, V 为溶出介质体积, C_s 为药物饱和溶解度, C 为药物浓度。

Ostwald-Freundlich 方程

$$\ln \frac{S_1}{S_2} = \frac{2\sigma M}{RT\rho} \times \left(\frac{1}{r_2} - \frac{1}{r_1} \right), \quad (2)$$

式中 S_1 和 S_2 是粒子半径为 r_1 和 r_2 时的溶解度, σ 为固液界面张力, M 为药物分子量, ρ 为固体药物密度, R 为摩尔气体常数, T 为热力学温度。

除了改善药物的溶解度与溶出行为外,NCs 还具有多方面优势,如增强疗效与耐受性、降低毒性及副作用、延长作用时间以及实现靶向递送等^[9]。近期研究还表明,NCs 能够规避 P-糖蛋白等外排转运蛋白的作用,进一步提升细胞内药物浓度与治疗效果^[10]。此外,NCs 的剂型设计支持多种给药途径,包括口服、静脉注射、肌肉注射、眼用及吸入给药等,展现出良好的应用灵活性^[11]。

然而,纳米级药物颗粒因粒径小、比表面积大、吉布斯自由能高等特点,存在热力学不稳定性,易于发生颗粒团聚与晶体生长,从而导致粒径增大、比表面积下降,进而影响其溶出特性与体内性能^[12]。为维持纳米混悬液(Nanosuspension, NS)的稳定性并防止聚集或奥斯特瓦尔德熟化等现象,通常需添加少量表面活性剂或聚合物作为稳定剂。这类稳定剂通过吸附于 NCs 表面形成保护层,抑制颗粒生长与聚集,其主要作用在于维持纳米晶的分散状态,而非作为药物载体^[13]。

本文旨在系统探讨 NCs 在提升药物溶解度、生物利用度及靶向性方面的前景与挑战,并基于现有问题提出未来研究方向。

1 纳米晶药物的制备方法

NCs 的制备技术是决定其初始粒径、晶型及最终物理稳定性的关键基础。该领域已从经典的“自上而下”(Top-down)和“自下而上”(Bottom-up)制备方法,逐步发展到多种技术原理的融合与智能化连续制造,

并正在迈入由人工智能(Artificial intelligence, AI)与数据驱动的新阶段,旨在实现对 NCs 关键属性的精准、可控、高效及可预测的调控。

1.1 经典制备策略

通常,药物 NCs 通过“自上而下”和“自下而上”或者两种方法结合的技术制备。“自上而下”方法主要通过机械力将药物颗粒破碎至纳米尺度,而“自下而上”技术则从药物溶液中诱导结晶形成 NCs^[14]。

“自上而下”策略主要包括介质研磨法和高压均质法(图 1)。介质研磨法分为干法研磨和湿法研磨两种,工业上主要采用湿法介质研磨。湿法介质研磨通常将含药物和稳定剂的粗混悬液置于装有研磨珠的容器中,在高速运动产生的剪切力作用下使药物颗粒逐渐破碎、细化。高压均质法则借助高压流体产生的剪切、撞击和空化效应,实现颗粒的均质化和纳米化^[5]。

在规模化生产中,高压均质法与湿法介质研磨因工艺简单、稳健且易于放大而被广泛应用。高压均质法使药物悬浮液在高压下通过狭缝,利用剪切、湍流和空化作用粉碎颗粒,该技术具有无需有机溶剂、易于连续化生产等优点,已成功用于非诺贝特(Triglide®)等产品的生产。然而,其高能量输入可能导致热敏性药物降解,通常需结合冷却系统与工艺循环优化以控制热负荷^[15]。湿法介质研磨则主要依靠研磨珠的冲击与剪切作用实现纳米化,但存在研磨介质磨损引入污染以及研磨后晶体再生长等风险,因此需通过严格的过程监控确保产品质量^[16]。

“自下而上”策略主要包括溶剂-反溶剂沉淀和超临界流体沉淀等技术(图 2)^[14]。在溶剂-反溶剂沉淀过程中,药物首先溶解于适宜溶剂,随后与可混溶的反溶剂混合,通过降低体系溶解度诱导药物成核与沉淀。超临界流体沉淀法通常将药物溶于有机溶剂,再与处于超临界或亚临界状态的反溶剂混合,在高压环境下实现药物的快速沉淀,得到 NCs。

“自下而上”制备策略以反溶剂沉淀法为核心技术。该方法通过高效混合技术(如微流控)可实现晶体尺寸与形貌的精确调控,且工艺条件温和,尤其适用于热不稳定药物。然而,该方法易受奥斯特瓦尔德熟化效应影响,需通过稳定剂体系的优化与应力测试抑制颗粒生长。此外,有机溶剂的残留与去除进一步增加了工艺的复杂性。因此,其商业化应用往往依赖于与连续化制造等先进生产策略的结合^[17]。总体而言,两种路径各有优劣,最终 NCs 的质量关键取决于工艺参数(如均质循环次数、混合速度和溶剂比例等)与配方体系(尤其是稳定剂的选择)的精细调控^[12]。

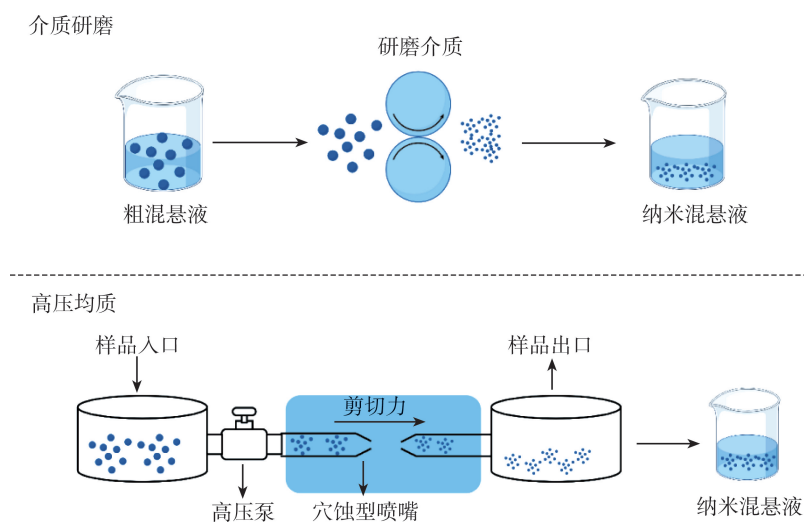


图 1 “自上而下”技术制备纳米混悬液的过程

Fig. 1 The process of preparing nanosuspensions using “Top-down” technology

1.2 技术创新与融合趋势

当前的研究趋势聚焦于通过技术融合与过程精准控制,以制备性能更优的 NCs,其核心目标是开发稳健、可扩展的工艺,可靠生产出粒径分布窄、理化稳定性高且安全性良好的产品。“自下而上”与“自上而下”组合技术正越来越多地被用于高效制备精细药物 NCs。将“自下而上”的成核控制与“自上而下”的机械精

修相结合,能有效协同优势。

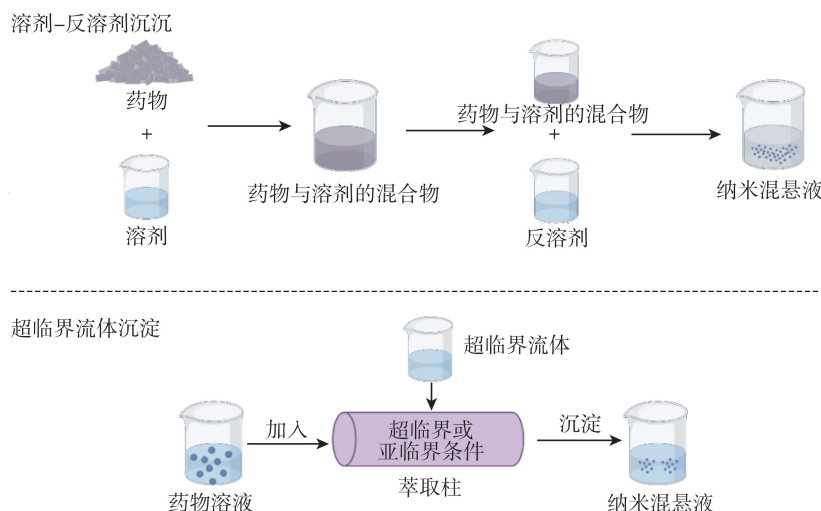


图2 “自下而上”技术制备纳米混悬液的过程

Fig. 2 The process of preparing nanosuspensions using “Bottom-up” technology

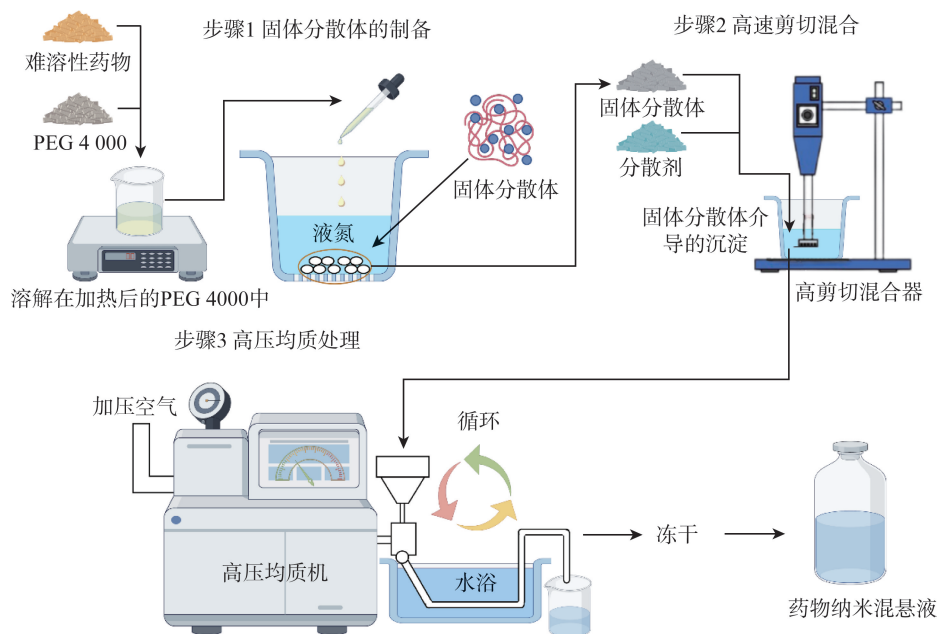


图3 固体分散介导沉淀后进行高压均质化制备药物纳米晶的工艺流程图

Fig. 3 Schematic illustration for the preparation of drug nanocrystals via solid dispersion-mediated precipitation followed by high-pressure homogenization

Baxter 公司的 Nanoedge™ 是首个通过采用高压均质技术后联合反溶剂沉淀法生成 NCs 的组合平台^[18]。SmartCrystal® 平台是雅培公司旗下的一项专利技术^[19], 包含多种技术组合, 如 H42(喷雾干燥+高压均质法)、H69(反溶剂沉淀法+高压均质法)和 H96(冻干+高压均质法)。Ryo Ohori 等^[20]开发了一种新型组合方法-固体分散体介导沉淀后进行高压均质化(图3), 用来制备难溶性药物的 NCs。以苯丙噻、硝苯地平 and 苯妥英为模型药物, 以聚乙二醇(Polyethylene glycol, PEG)为载体, 使用熔融法制备固体分散体, 然后选择最佳稳定剂混合均匀, 进行高压均质和冻干处理后成功制备 NCs(平均粒径约 130 nm)。

连续化与智能化制造是 NCs 技术的另一核心前沿方向。其中, 微流控技术通过精准调控微通道内的流体混合行为, 既能实现 NCs 的连续化生产, 又能凭借优异的工艺重现性, 制备出粒径分布均一的产品。此外, 热熔挤出、3D 打印等新型制剂成型技术, 为 NCs 的终端产品化拓展了新路径^[17]。例如, Zhao 等^[21]采用热熔挤出技术成功制备了粒径 50~150 nm 的姜黄素 NCs, 该制剂在 2 min 内药物释放率达 80%, 药时曲线

下面积(Area under the plasma concentration-time curve, AUC)较原料药组提升 4.07 倍;Zheng 等^[22]通过微流化技术制备了两种不同尺寸的姜黄素 NCs,不仅实现了药物的快速溶出,其 AUC 较原料药分别提升 4.26 倍与 3.14 倍。Lucía Lopez-Vidal 团队^[23]采用熔融固化打印工艺 3D 打印技术,将 NCs 整合至 3D 打印口服固体制剂(片剂)中(图 4),该制剂中的 NCs 在 180 d 储存期内,颗粒尺寸、结晶度及化学稳定性均维持稳定。这些研究结果充分展现了 3D 打印与 NCs 技术结合的应用潜力,为开发稳定、快速释放的低溶解性药物口服固体制剂型提供了新的技术支撑。

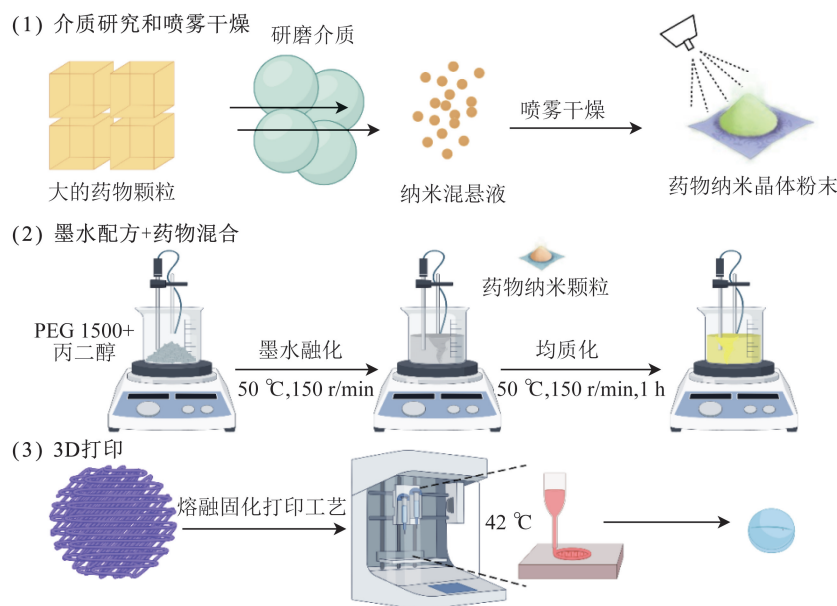


图 4 采用融化凝固打印工艺的纳米晶 3D 打印片剂工艺方案

Fig. 4 Scheme of the formulation process of nanocrystal-based 3D-printed tablets using the Melting Solidification Printing Process

1.3 AI 驱动的智能设计与连续制造

在 NCs 药物研发中,AI 与机器学习(Machine learning, ML)的引入正推动其从传统的“经验试错”模式向“数据驱动的理性设计”范式根本性转变^[24]。这一转变的核心在于,AI/ML 能够通过对历史实验数据的学习与建模,精准预测最佳配方与工艺参数,从而显著减少试错成本与时间,并催生了“智能晶种”与“数字孪生”等先进理念。

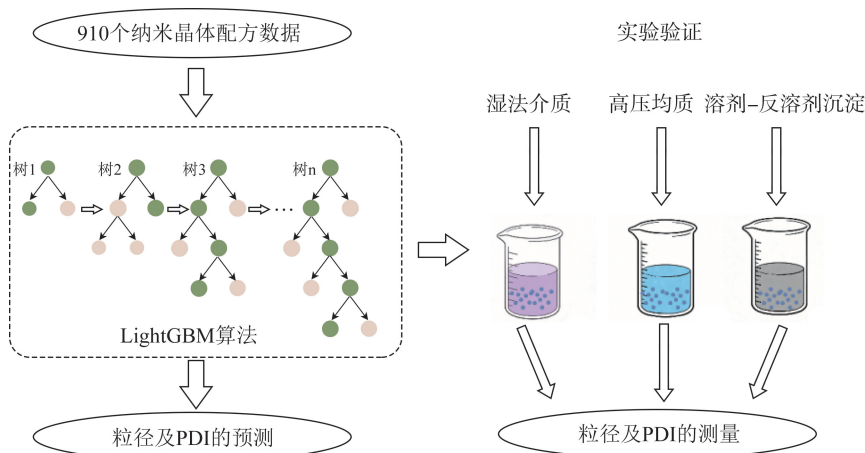


图 5 用于预测 NCs 粒径和分散系数的 LightGBM 算法工作流程

Fig. 5 Workflow of LightGBM algorithm for forecasting particle size and polydispersity index of nanocrystals

具体而言,AI 优化工艺主要体现在:(1) 工艺参数智能预测:通过构建 ML 模型(如随机森林、梯度提升机),可建立工艺参数(如均质压力、循环次数、稳定剂浓度)与关键质量属性(如粒径、多分散系数)之间的定量关系。例如,He 等^[24]成功利用 LightGBM 算法(图 5),准确预测了通过球磨湿法研磨与高压均质法制备

的不同药物 NCs 的粒径与多分散指数(Polydispersity index, PDI),并识别出关键影响因素。(2) 实现预测性控制与“干湿实验闭环”:基于 AI 模型构建的“数字孪生”(如 Formulation DT 平台^[25])可在虚拟空间模拟和优化整个工艺。其与自动化实验平台结合,形成“AI 预测设计→自动化实验执行→高通量表征反馈→模型自更新”的智能闭环,实现制备过程的持续自主优化。

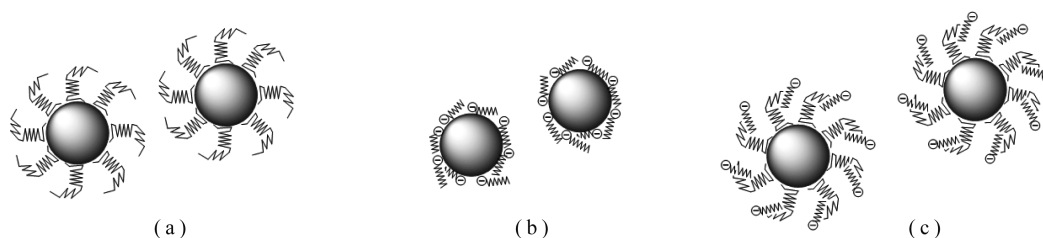
2 纳米晶药物的稳定性策略

药物 NCs 递送体系虽能显著改善难溶性药物的溶出行为,但其固有的热力学不稳定性,如易于发生聚集、奥斯特瓦尔德熟化(Ostwald ripening)或晶型转变,仍是制剂开发的核心挑战。因此,科学筛选并应用适宜的辅料与稳定剂至关重要。这些添加剂对于维持纳米尺度、保障胶体分散体系的长期稳定性、确保干燥后产品的良好再分散性,以及最终体内的药代动力学性能,发挥着不可或缺的作用。本节将系统总结 NCs 制剂中常用稳定剂(主要包括表面活性剂、聚合物及冻干保护剂)的种类、作用机理、选用原则及相关考量。

2.1 添加稳定剂

常用的稳定剂主要包括聚合物型和表面活性剂型。聚合物稳定剂有聚乙烯吡咯烷酮(Polyvinylpyrrolidone, PVP)、羟丙甲纤维素(Hydroxypropyl methylcellulose, HPMC)、PEG、羟丙基纤维素(Hydroxypropyl cellulose, HPC)、新型的壳聚糖衍生物或甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(Methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer, MAE)等。大多数聚合物通过疏水单元与疏水 NCs 表面结合,而亲水单元则保留在水中。当颗粒相互接近时,颗粒周围的保护层起到空间屏障的作用,亲水区块相互干涉,阻止颗粒进一步靠近。因此,聚合物吸附和空间稳定的有效性很大程度上取决于聚合物链的形态^[26]。

常用的表面活性型稳定剂有十二烷基硫酸钠(Sodium dodecyl sulfate, SDS)、脱氧胆酸钠、多库酯钠(Docusate sodium, DOSS)及吐温 80 等。这些离子稳定剂在 NCs 表面形成带电保护层。当两个粒子靠近时,两层静电层相互排斥,导致粒子分离,使 NCs 稳定^[12]。带电颗粒表面与周围分散介质之间的电位差称为 Zeta 电位。通常认为,Zeta 电位绝对值高于 30 mV 的 NCs 体系稳定性良好,而当其绝对值低于 5 mV 时,则极易发生显著聚集^[12]。研究表明,将静电稳定剂与空间稳定剂联合使用,能结合双重稳定机制(图 6),更有效地减小颗粒粒径、防止 NCs 聚集,从而显著提升制剂的整体稳定性^[27]。此外,一些生物源性大分子氨基酸类稳定剂(如精氨酸、脯氨酸及转铁蛋白、大豆分离蛋白、乳清蛋白等)因良好的两亲性与生物相容性也已被证实能够有效构建稳定的药物 NCs 体系^[28]。



注:(a) 聚合物、(b) 表面活性剂、(c) 聚合物-表面活性剂联用分别对纳米晶药物的稳定性作用。

图 6 纳米晶体与稳定剂的相互作用机制

Fig. 6 Mechanism of interaction between nanocrystals and stabilizers

药物 NCs 的稳定性机制研究,正经历从传统的经验性辅料筛选向定量解析分子相互作用的范式转变。最新的研究突破在于认识到,稳定性不仅取决于稳定剂的存在,更关键的是其在药物晶体表面的吸附效率、结合强度与饱和状态。稳定剂的有效性依赖于其在颗粒表面的快速、完全吸附,该过程可能涉及氢键、范德华力或静电相互作用。Ding 等^[29]以穿心莲内酯 NCs 为模型,通过引入瞬时结合率这一关键指标,首次量化了表面活性剂与药物的结合效率。该研究从热力学和动力学层面揭示了稳定剂在 NCs 表面存在明确的“饱和剂量”。当稳定剂浓度超过其饱和吸附点,过量的分子不仅无法提供额外的稳定作用,反而可能在溶液中形成胶束,通过增溶效应加剧奥斯特瓦尔德熟化,成为粒径增长和不稳定的诱因。这标志着稳定性研究已从定性描述迈入可量化、可预测的精准阶段,为处方开发提供了关键质量属性的科学依据。

由于不同药物对稳定剂的响应存在差异,并非所有稳定剂均能同效作用于各类药物分子,因此筛选适宜

种类与浓度的稳定剂是 NCs 制剂开发中的关键环节。药物在稳定剂溶液中的溶解度对 NCs 的稳定性具有重要影响。理想的稳定剂不应显著增加药物的溶解度,否则可能引发 NCs 的团聚、奥斯特瓦尔德熟化及晶型改变。例如 HPMC 与生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(D- α -Tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate,TPGS)对紫杉醇溶解度影响较小,能形成稳定的 NCs 混悬体系;而如 SDS 及月桂酰精氨酸乙酯等离子型表面活性剂则会显著增加紫杉醇溶解度,导致不可控的沉淀与聚集^[30]。此外,稳定剂的亲水/亲油平衡值(Hydrophile-lipophile balance, HLB)、分子量参数也会直接影响稳定剂的吸附效率及 NCs 制剂的整体稳定性^[12]。通过对上述因素的持续深入研究,将有助于进一步优化稳定策略。

2.2 纳米混悬液的固化技术

纳米制剂的研究虽已取得阶段性进展,但 NCs 在液体状态下迁移性强、碰撞频繁,易发生聚集与沉降,导致储存期短、运输不便,严重限制其临床转化与规模化生产。为解决长期稳定性问题,除筛选适宜稳定剂外,将 NS 转化为固体剂型是关键策略。目前 NCs 固化技术包括喷雾干燥、冷冻干燥、静电喷雾干燥等,其中冷冻干燥与喷雾干燥因工艺成熟、适配性广成为主流,二者选择需基于物理化学性质、处方设计目标及规模化需求综合权衡^[31-32]。

冷冻干燥通过低温移除溶剂,能较好地维持 NCs 的初始粒径与晶型结构,尤其适用于热敏感药物。冷冻阶段的晶体成核与生长动力学直接影响冻干基质的微观结构,进而决定再分散性能^[33]。处方中的冻干保护剂(如糖类与多元醇)可通过氢键与 NCs 表面相互作用,也通过提升基质玻璃化转变温度(Glass transition temperature, Tg)减少分子迁移,抑制颗粒聚集^[34]。近年来,新型聚合物保护剂(如 MAE、壳聚糖衍生物)的应用进一步优化了保护效果。Touzet 等^[35]提出了一种替代的冻干方法,称为“主动冻干”,通过逐步搅拌升华的冷冻块块,制备冻干粉末。“主动冻干”的一个潜在应用是将不稳定的 NS 转化为适合口服药物输送的可再分散 NCs 粉末。

喷雾干燥通过高压雾化将液态 NS 转化为微米级雾滴,经热气流实现瞬时干燥。该工艺兼具生产效率高、易规模化放大的核心优势^[36]。喷雾干燥的关键瓶颈是 NCs 二次聚集,主要源于两方面:一是雾滴干燥中溶剂蒸发导致 NCs 浓度骤升、颗粒间距缩短;二是干燥后期颗粒表面粘性增加,易发生碰撞粘附。针对该问题,可通过工艺参数调控优化;也可在处方中添加抗粘附剂,或采用表面活性剂-聚合物复合稳定剂体系,降低颗粒表面能抑制粘附^[37]。这些策略能使固化后 NCs 的粒径分布更均匀。

除上述两种主流技术外,热熔挤出及 3D 打印等新兴的 NCs 固化技术,展现出独特的应用潜力^[34,38]。Ragucci 等^[39]使用热熔挤出技术固化 NS,固化后的 NCs 显示出良好的物理技术特性,药物含量大于 85%。其核心优势在于载药率高、工艺连续化且能实现 NCs 在聚合物基质中的均匀分散。Germini 等^[40]以 HPMC 为成膜聚合物,经半固体挤出 3D 打印吡哆美辛 NCs 制成口溶膜,平均粒径 300~500 nm,口溶膜 1~2.5 min 崩解,2~3 min 完全释药。

2.3 AI 辅助揭示稳定机制

AI 与计算模拟的融合进一步深化了对稳定性的机理理解。例如,分子动力学模拟阐明,疏水相互作用是驱动稳定剂吸附于药物晶面的关键,其极性表面积比例可作为预测 NS 稳定性的因子^[41-42]。这标志着研究已从单纯的数据相关性预测,迈向兼具“预测能力”与“机理阐释”的理性设计阶段,为高效开发稳健的 NCs 制剂提供了强大策略。

除了以上几种因素,还可以通过 AI 辅助优化工艺参数,Peng 等^[43]使用了分子动力学模拟的方法筛选了吸入性纳米载体,有效地促进了药物的渗透。另外,Xing 等^[44]使用响应面设计对布洛芬 NCs 制剂的处方进行了优化,得到了稳定的制剂。所以,借助软件辅助优化处方也是必要的。Latham 等^[42]进行了分子动力学模拟,阐明疏水相互作用在驱动赋形剂吸附于药物表面中的作用,并提出极性表面积的比例可作为纳米悬浮稳定性的预测因子。Zhang 等^[45]从分子视角阐明界面活性剂和聚合物稳定 NS 的原理,并开发基于分子自组装的新 NS 稳定剂筛选策略(图 7)。这些研究为合理的 NCs 配方设计和工艺优化提供了宝贵策略。

AI 技术的近期演进在纳米载体和药物的合理设计与优化中发挥了关键作用。多种 AI 技术的成功应用缩短了开发周期,确保了产品质量,并推动了药品研发的成功。未来,制药行业与 AI 技术的更紧密整合将

为制药领域的研发提供更多机会。

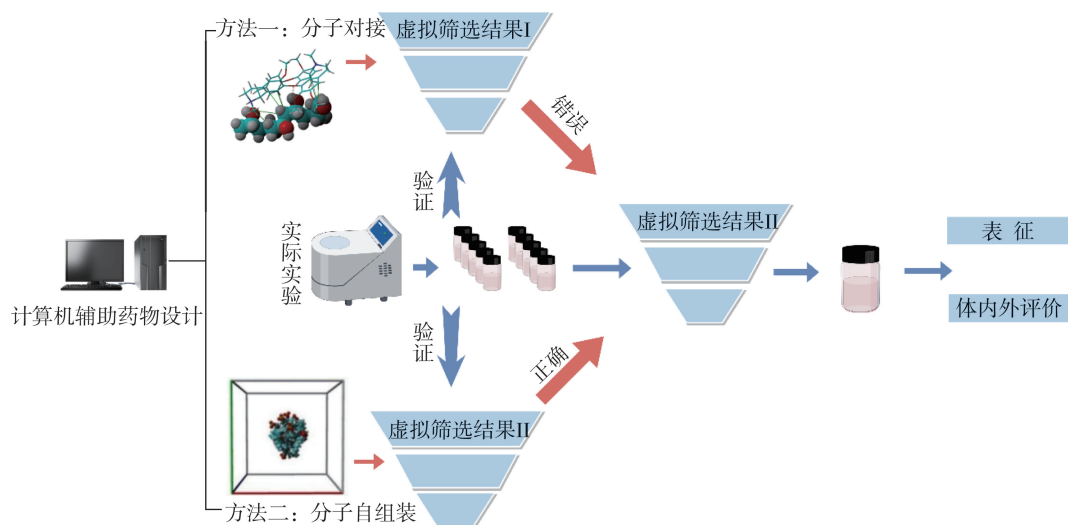


图7 计算机辅助设计纳米混悬液稳定剂筛选

Fig. 7 Computer-aided design of nanosuspension stabilizer screening

3 纳米晶药物的递送系统

NCs 药物能够显著改善难溶性药物的溶解与溶出行为,因此基于 NCs 技术开发的药物剂型日益增多。NS 通过将药物以纳米晶体形式分散,有效提高了药物的溶出速率与生物利用度。与传统载体型纳米颗粒不同,NS 主要由纯药物 NCs 构成,其制备工艺可赋予其更高的载药量。这不仅有助于在靶部位达到更高的药物浓度,而且得益于纳米尺度效应,颗粒更易穿透细胞屏障,从而增强细胞内渗透与蓄积。因此,NS 已成为改善 BCS II 类和 IV 类药物递送性能的重要策略之一。根据药物的理化性质、预期靶向部位及疾病发展阶段,NCs 药物可适配于多种递送系统,主要包括眼部、肺部(吸入)、经皮、口服及注射给药等途径(图 8)^[46]。下文将以纳米混悬剂为主要范例,系统阐述其在药物递送系统中的应用。

3.1 眼部给药

眼部给药通常指通过角膜或结膜等局部途径递送药物,从而治疗眼部疾病。目前,许多药物虽具备治疗潜力,却常因难以有效抵达靶部位而导致活性下降;同时,给药后药物易随泪液外排,进一步降低其治疗效果。NS 为解决上述问题提供了可行的解决策略:其可将药物均匀分散于载体中,提升溶解性;纳米级粒径有利于增强组织渗透能力,促进药物抵达靶点。此外,NS 可调节制剂黏度,减缓泪液冲刷所致的药物流失,从而延长药物在眼部滞留时间^[47]。基于这些特性,NS 在眼部给药系统中展现出良好的应用潜力。

3.2 肺部给药

吸入式混悬液在治疗哮喘等肺部疾病中显示出良好疗效。该剂型通常由药物颗粒、悬浮介质及少量辅料组成,给药时通过雾化装置转化为可吸入气溶胶。其优势包括起效迅速、肺部靶向性强、全身性副作用较小等。然而,该体系也存在一定局限性:一方面,雾化颗粒中药物的分布可能不均匀^[48],部分颗粒主要为辅料,而另一些则载药量较高,影响给药的一致性;另一方面,气溶胶易在口咽和鼻腔沉积,可能导致局部不适或副作用。NS 则为改善上述问题提供了可行途径。凭借其纳米级粒径,NS 能延长药物在肺部的滞留时间,提高生物利用度。同时,小尺寸颗粒可更深入渗透至肺组织及肺泡区域,从而增强局部靶向性与治疗效果^[49]。

3.3 经皮给药

经皮给药是一种通过皮肤局部给药使药物进入体循环的递送方式。该途径能避免药物在胃肠道中的降解,对于在消化道中不稳定的药物具有重要价值,同时也可减少首过代谢效应。NS 在经皮给药中的应用形式多样,包括微针技术、水凝胶系统及乳膏制剂等。其中,微针技术作为一种较为先进的方法,通常采用长度在 50~900 μm 的微型针阵列,穿透皮肤最外层的角质层,形成微米级通道以促进药物递送。根据结构与材

料的不同,微针可分为固体微针、中空微针、可溶解微针及水凝胶微针等类型,为 NS 的经皮递送提供了灵活可控的技术支持。

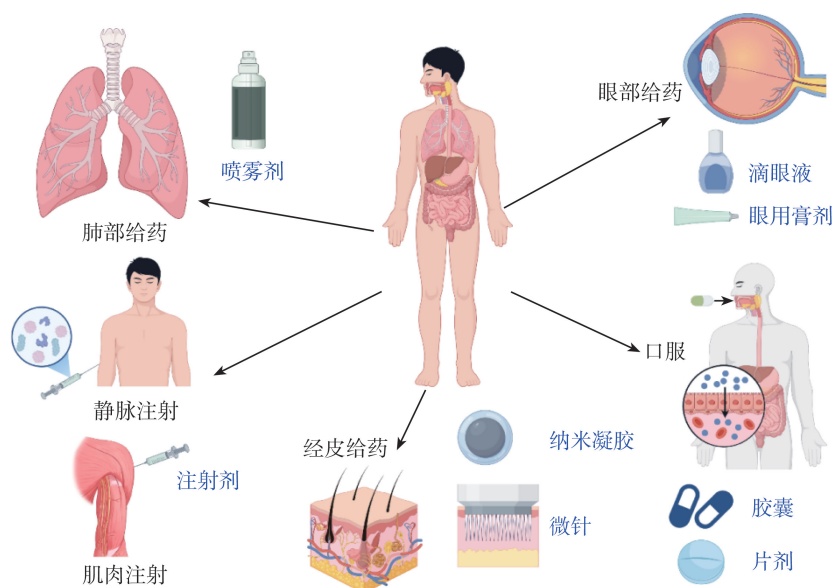


图8 纳米晶药物不同给药途径的示意图

Fig. 8 Schematic diagram of different routes of administration of nanocrystalline drugs

近期研究进一步展示了 NS 在经皮给药中的实际应用效果。Lalit 等^[50]将亲脂性药物胆钙化醇的纳米混悬剂包埋于可溶解微针的亲水性聚合物中,显著增强了其透皮吸收。Alptug 等^[51]采用湿法介质研磨法制备了依托度酸纳米混悬剂(Etodolac nanosuspension, ETD-NS)凝胶。体外渗透研究表明,ETD-NS 凝胶的药物渗透量显著高于依托度酸普通凝胶。这些结果表明,结合微针等新型递送技术,可有效实现 NS 的高效经皮给药。

3.4 肠外给药

肠外给药是将药物直接递送至体循环的首选途径。对于水不溶性药物,传统剂型往往难以适用于静脉注射,而 NS 可通过将药物粒径降低至 100~300 nm,增强其渗透与滞留效应,从而成功实现静脉给药^[52]。因此,NS 可作为疏水性药物在肠外给药中一种有效的剂型选择。

Tian 等^[53]通过结合微流化和沉淀法制备了对三联苯基衍生物(P-terphenyl derivative, H2)NS,并将其冻干转化为干粉形式。所得纳米颗粒平均粒径为 (201 ± 5.87) nm,Zeta 电位为 $-(21.07 \pm 0.57)$ mV,大鼠药代动力学研究表明,H2 NS 的 AUC 约为其原溶液的 5 倍,且平均滞留时间显著延长(2.832 h vs. 0.997 h)。这些结果进一步证实了 NS 具备作为理想肠外给药剂型的关键特性。

4 纳米晶制剂的优势与挑战

NCs 技术的发展历程体现了其解决难溶性药物递送问题的显著潜力。这主要归功于 NCs 技术多方面的内在优势:通过将药物粒径降低至纳米尺度,极大增加了药物的比表面积,从而显著提升溶出速率与生物利用度,为众多水溶性差的活性成分开辟了新的应用前景。同时,该技术具备优异的剂型适应性,可灵活应用于口服、注射、吸入及经皮等多种给药途径,极大拓宽了其临床适用范围。以其高载药量为核心特点,并辅以精妙的处方设计与工艺调控,NCs 体系还能实现对药物释放行为的定制,从而达成长效治疗、降低食物影响以及提高疗效稳定性的目标。

然而,该技术从实验室成果走向规模化生产和临床广泛应用,仍面临一系列贯穿研发与生产全程的挑战。首要问题在于产业化过程中的工艺稳健性与品质控,经典的介质研磨与高压均质技术在放大时,常面临能耗分布、热效应管理与设备损耗等现实难题。制剂的长周期物理稳定性同样关键,纳米颗粒固有的高表面能易引发储存期间的聚集、奥斯特瓦尔德熟化或晶型转变,这深刻依赖于对稳定剂作用机制的深入解析以

及喷雾干燥、冷冻干燥等固化技术的合理运用。未来的工艺演进倾向于连续化与智能化,例如整合微反应器技术与过程分析技术,以实现关键质量属性的在线精准监控^[54],并进一步融合 AI 算法,构建具有自主优化能力的智能制造体系。在监管与评价层面,建立能够准确反映 NCs 体内行为的体外评价模型至关重要,发展基于体外-体内相关性(in vitro-in vivo correlation, IVIVC)等先进策略的评价方法已成为行业共识^[55]。此外,对生产工艺进行全面的技术经济分析,审慎评估不同路线的能耗、成本与可靠性,是确保其具备产业化可行性的务实基础。

5 总结与展望

综上所述,NCs 技术已成为改善难溶性药物递送性能的一项成熟且前景广阔的策略。它不仅作为一种高效的独立剂型发挥作用,更展现出强大的平台技术特性,能够与微针、原位凝胶、3D 打印制剂等新兴递送系统深度融合,为靶向治疗、联合用药及诊疗一体化等前沿方向提供新的解决方案。

展望未来,推动 NCs 技术的进一步发展成功转化,需在多方面持续努力。在制备科学与工艺工程领域,开发连续化、智能化、低能耗的绿色生产工艺是重要趋势,例如将微流控反应器与过程分析及 AI 算法结合,实现对晶体成核、生长过程的精准控制与实时优化。在基础研究层面,需进一步借助分子模拟、先进表征技术等手段,深入揭示稳定剂在晶体界面的吸附动力学与稳定机制,为处方理性设计奠定坚实基础。同时,深化对 NCs 体内命运(如与生物屏障的相互作用、细胞摄取机制)的理解,对于开发具有主动靶向或刺激响应功能的下一代 NCs 至关重要。最后,加强产学研合作,推动形成国际协调的、针对纳米药物特殊性的监管评价指南与质量标准,将是加速其临床转化与市场准入的重要保障。通过跨学科的协同创新与全链条的持续优化,NCs 技术有望为突破现有药物递送限制、开发更安全有效的治疗手段贡献更大力量。

参 考 文 献

- [1] Amidon G L, Lennernäs H, Shan V P, et al. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability[J]. *Pharmaceutical Research*, 1995, 12(3): 413-420.
- [2] Parmentier J, Tan E H, Low A, et al. Downstream drug product processing of itraconazole nanosuspension: factors influencing drug particle size and dissolution from nanosuspension-layered beads[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2017, 524(1/2): 443-453.
- [3] Xie B, Liu Y P, Li X T, et al. Solubilization techniques used for poorly water-soluble drugs[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2024, 14(11): 4683-4716.
- [4] Wang L L, Wu H Q, Wang Z P, et al. Effects of hypromellose acetate succinate on recrystallization inhibition, miscibility, and dissolution enhancement of baloxavir marboxil solid dispersions[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 269: 132050.
- [5] Kshirsagar R, Bule P, Kandula J S, et al. Unveiling the potential of telmisartan in breast cancer using nanocrystal approach: formulation, optimization, in vitro, and in vivo pharmacokinetic evaluation[J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2026, 115: 107693.
- [6] 杨柳, 章俊麟, 石勇平, 等. 浅谈纳米晶药物的药学研究与评价[J]. *中国医药工业杂志*, 2024, 55(4): 456-462.
- [7] McGuckin M B, Wang J W, Ghanma R, et al. Nanocrystals as a master key to deliver hydrophobic drugs via multiple administration routes[J]. *Journal of Controlled Release*, 2022, 345: 334-353.
- [8] Dokoumetzidis A, Macheras P. A century of dissolution research: from Noyes and Whitney to the biopharmaceutics classification system[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, 321(1/2): 1-11.
- [9] Iqbal F M, Delie F, Iqbal M O, et al. New insights in nanocrystal technology chemotherapeutic drugs targeting cancer with a translational research paradigm[J]. *American Journal of Translational Research*, 2025, 17(8): 5829-5847.
- [10] Kalhapure R S, Palekar S, Patel K, et al. Nanocrystals for controlled delivery: state of the art and approved drug products[J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2022, 19(10): 1303-1316.
- [11] Rossier B, Jordan O, Allémann E, et al. Nanocrystals and nanosuspensions: an exploration from classic formulations to advanced drug delivery systems[J]. *Drug Delivery and Translational Research*, 2024, 14(12): 3438-3451.
- [12] Amiri F, Nokhodchi A, Barzegar-JALALI M, et al. A deep insight into stabilization strategies and surface modification of nanocrystals and their implications in drug delivery: focus on taxanes[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2025, 680: 125794.
- [13] 魏其鹏, 吴恒乾, 布汝朋, 等. 湿法研磨技术制备纳米制剂及质量评价研究进展[J]. *聊城大学学报(自然科学版)*, 2024, 37(6): 1-8.
- [14] Junghanns J A H, Müller R H. Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2008, 3(3): 295-310.

- [15] Keck C M, Müller R H. Drug nanocrystals of poorly soluble drugs produced by high pressure homogenisation[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2006, 62(1): 3-16.
- [16] Gigliobianco M R, Casadidio C, Censi R, et al. Nanocrystals of poorly soluble drugs: drug bioavailability and physicochemical stability [J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10(3): 134.
- [17] Tiboni M, Tiboni M, Pierro A, et al. Microfluidics for nanomedicines manufacturing: an affordable and low-cost 3D printing approach [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2021, 599: 120464.
- [18] Kipp J E, Wong J C T, Doty M J, et al. Microprecipitation method for preparing submicron suspensions: US20030003155[P]. 2003-01-02.
- [19] Shegokar R, Müller R H. Nanocrystals: industrially feasible multifunctional formulation technology for poorly soluble actives[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010, 399(1/2): 129-139.
- [20] Ohori R, Onai K, Ukai K. Preparation of lyophilized nanocrystals of poorly soluble drugs using solid dispersion-mediated precipitation and high-pressure homogenization[J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2026, 115: 107800.
- [21] Zhao Y J, Xu X Y, Dai A Y, et al. Enhanced dissolution and bioavailability of curcumin nanocrystals prepared by hot melt extrusion technology[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2024, 19: 5721-5737.
- [22] Zheng X J, Zhang J, Zhang L, et al. Controlled preparation of curcumin nanocrystals by detachable stainless steel microfluidic chip[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2024, 663: 124574.
- [23] Lopez-VIDAL L, Real J P, Real D A, et al. Nanocrystal-based 3D-printed tablets: semi-solid extrusion using melting solidification printing process (MESO-PP) for oral administration of poorly soluble drugs[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2022, 611: 121311.
- [24] He Y, Ye Z, Liu X, et al. Can machine learning predict drug nanocrystals? [J]. *Journal of Controlled Release*, 2020, 322: 274-285.
- [25] Wang N N, Dong J, Ouyang D F. AI-directed formulation strategy design initiates rational drug development[J]. *Journal of Controlled Release*, 2025, 378: 619-636.
- [26] Böck N C, Sundermann J, Koziol M, et al. Impact of stabilizers on particle size and dispersion behavior in biorelevant media in solid nanocrystal formulations[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2025, 208: 114651.
- [27] Zulbeari N, Dasous B A, Holm R. Exploring the physical short-term stability of naproxen suspensions: the impact of stabilizer and stabilizer concentration on the particle size profiles[J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2025, 111: 107209.
- [28] Li M M, Chen Y C, Yin L, et al. Formulation and stability evaluation of structure-altered paclitaxel nanosuspensions stabilized by a bio-compatible amino acid copolymer[J]. *Science of Advanced Materials*, 2017, 9(10): 1713-1723.
- [29] Ding B W, Zheng Z T, Su J J, et al. Unraveling the impact of stabilizers on nanocrystal preparation and oral absorption: a case study of poorly soluble andrographolide[J]. *Nano Letters*, 2025, 25(2): 820-827.
- [30] Patel K, Patil A, Mehta M, et al. Oral delivery of paclitaxel nanocrystal (PNC) with a dual Pgp-CYP3A4 inhibitor: preparation, characterization and antitumor activity[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, 472(1/2): 214-223.
- [31] Li J R, Wang Z M, Zhang H, et al. Progress in the development of stabilization strategies for nanocrystal preparations[J]. *Drug Delivery*, 2021, 28(1): 19-36.
- [32] Tuomela A, Hirvonen J, Peltonen L. Stabilizing agents for drug nanocrystals: effect on bioavailability[J]. *Pharmaceutics*, 2016, 8(2): 16.
- [33] Gol D, Thakkar S, Misra M. Nanocrystal-based drug delivery system of risperidone: lyophilization and characterization [J]. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2018, 44(9): 1458-1466.
- [34] Tsiaxerli A, Vardaka E, Moutroupidis C, et al. Updates on the conversion of nanosuspensions to solid oral dosage forms[J]. *Journal of Food and Drug Analysis*, 2024, 32(4): 398-411.
- [35] Touzet A, Pfefferlé F, Van Der Wel P, et al. Active freeze drying for production of nanocrystal-based powder: a pilot study[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, 536(1): 222-230.
- [36] Malamataris M, Charisi A, Malamataris S, et al. Spray drying for the preparation of nanoparticle-based drug formulations as dry powders for inhalation [J]. *Processes*, 2020, 8 (7): 788.
- [37] Czyz S, Wewers M, Finke J H, et al. Spray drying of API nanosuspensions: importance of drying temperature, type and content of matrix former and particle size for successful formulation and process development[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2020, 152: 63-71.
- [38] Lopez-VIDAL L, Tinti M, Melian M E, et al. In vivo pharmacokinetic study and PBPK modeling: comparison between 3D-printed nanocrystals and solid dispersions[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2025, 669: 125063.
- [39] Ragucci E, Uboldi M, Sobczuk A, et al. Feasibility of hot melt extrusion in converting water-based nanosuspensions into solid dosage forms[J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(5): 662.
- [40] Germini G, Peltonen L, Germini G, et al. 3D printing of drug nanocrystals for film formulations[J]. *Molecules*, 2021, 26(13): 3941.

- [41] Latham A P, Levy E S, Sellers B D, et al. Utilizing molecular simulations to examine nanosuspension stability[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 16(1): 50.
- [42] Tian J, Qiao F X, Hou Y H, et al. Exploring space-energy matching via quantum-molecular mechanics modeling and breakage dynamics-energy dissipation via microhydrodynamic modeling to improve the screening efficiency of nanosuspension prepared by wet media milling[J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2021, 18(11): 1643-1657.
- [43] Peng J Q, Zhang X B, Zhang K, et al. Polysaccharides screening for pulmonary mucus penetration by molecular dynamics simulation and in vitro verification[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 265: 130839.
- [44] 邢杨杨, 丁壮, 赵燕娜, 等. 布洛芬纳米晶制剂的研制[J]. *中国医药工业杂志*, 2018, 49(3): 338-346.
- [45] Zhang X Y, Zhang Y, Jia C L, et al. A new strategy for nanosuspension stabilizer screening based on computer-aided drug design and molecular self-assembly[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2025, 681: 125860.
- [46] Vishwakarma K, Handa P, Tawfeeq W S, et al. Recent advancements in drug nanocrystals: innovation in formulation and drug delivery[J]. *OpenNano*, 2026, 27: 100277.
- [47] Chavda V P, Vaghela D A, Solanki H K, et al. Nanosuspensions: a new era of targeted therapeutics[J]. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2025, 105: 106613.
- [48] Labiris N R, Dolovich M B. Pulmonary drug delivery. Part II: the role of inhalant delivery devices and drug formulations in therapeutic effectiveness of aerosolized medications[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2003, 56(6): 600-612.
- [49] Yue P, Zhou W, Huang G, et al. Nanocrystals based pulmonary inhalation delivery system: advance and challenge[J]. *Drug Delivery*, 2022, 29(1): 637-651.
- [50] Vora L K, Vavia P R, Larrañeta E, et al. Novel nanosuspension-based dissolving microneedle arrays for transdermal delivery of a hydrophobic drug[J]. *Journal of Interdisciplinary Nanomedicine*, 2018, 3(2): 89-101.
- [51] Karakucuk A, Tort S, Han S, et al. Etodolac nanosuspension based gel for enhanced dermal delivery: in vitro and in vivo evaluation[J]. *Journal of Microencapsulation*, 2021, 38(4): 218-232.
- [52] Aaire E, Thakkar S, Darshanwad M, et al. Parenteral nanosuspensions: a brief review from solubility enhancement to more novel and specific applications[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2018, 8(5): 733-755.
- [53] Tian X N, Li H, Zhang D R, et al. Nanosuspension for parenteral delivery of a p-terphenyl derivative: preparation, characteristics and pharmacokinetic studies[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2013, 108: 29-33.
- [54] Yang Y L, Qian J H, Fang G P, et al. Research progress on the process analysis technology for microreactors[J]. *Microchemical Journal*, 2025, 212: 113373.
- [55] Ewii U E, Attama A A, Olorunsola E O, et al. Nanoparticles for drug delivery: insight into in vitro and in vivo drug release from nanomedicines[J]. *Nano TransMed*, 2025, 4: 100083.

(责任编辑:刘庆松)