

纳米晶注射给药的生物药剂学研究进展

金鹤翔,屠露萍,饶泽鹏,陆佳燕,王文喜
(浙江工业大学药学院,杭州 310014)

[摘要] 纳米晶因为其粒径极小而具有溶解度高、溶出速度快、生物利用度高等优点,在口服、注射、经皮、黏膜给药等方面都有很好的应用。虽然注射给药相对比较可靠,但与溶液剂注射相比,纳米晶在体内的转运过程较为复杂。本文综述了注射给药纳米晶的吸收、分布、代谢和排泄的机制,并阐述影响其在体内各过程的因素,包括注射部位、单核吞噬细胞系统等生理因素和药物颗粒大小、稳定剂等制剂因素的影响,为其进一步广泛应用打下良好的基础。

[关键词] 纳米晶;注射给药;生物药剂学;吸收;分布;消除

[中图分类号] R972.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)20-2066-07

Research progress in biopharmaceutics of nanocrystals injection

JIN He-xiang, TU Lu-ping, RAO Ze-peng, LU Jia-yan, WANG Wen-xi

(College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

[Abstract] Nanocrystals possess the merits of high solubility, fast dissolution rate and high bioavailability with extremely small particle size, so they have been used in various formulations for oral, injectable, transdermal or mucosal delivery. Although injectable drug delivery is relatively reliable, the transport process of nanocrystals after injection is more complicated than that of solution. Based on literature research, this paper reviews the mechanisms of absorption, distribution, metabolism and excretion of injectable nanocrystals. Meanwhile, it also describes the factors affecting their processes *in vivo*, including the influence of physiological factors such as injection site, mononuclear phagocyte system, and formulation factors such as drug particle size and stabilizer. All of these provide a good foundation for further extensive application.

[Key words] drug nanocrystals; injections; biopharmaceutics; absorption; distribution; elimination

随着新药开发模式的转变、组合化学和高通量筛选技术的广泛应用,越来越多的药物将属于水难溶性的药物。据报道,超过40%的上市药物和90%的具有药理活性的候选药物在水中溶解度差^[1-2],因此,难溶性药物的制剂学研究已成为新药研发急需克服的瓶颈问题之一。将这类药物制成注射给药具有很大的挑战,传统方式是采用非生理pH环境溶液、潜溶剂、增溶剂、包合物、油溶液、乳剂等方

法^[3-5],但易发生药物析出、过敏反应以及和添加剂有关的毒性等问题,对于油、水均难溶的药物以及剂量较大的药物更难实现注射给药^[6]。而采用纳米晶注射给药可有效解决上述问题,使其成为近年来研究热点之一^[7-8]。

药物纳米晶技术(drug nanocrystals)是指在稳定剂的作用下,将微米级的药物颗粒通过bottom-up法或top-down法制备成纳米大小(1~1000 nm)的极小微粒,从而实现有效、安全地给药^[9-10]。同时,可以通过表面修饰来控制纳米晶的转运和体内释放,达到精确靶向和控释的目的。因此,药物纳米晶产品一经上市,就由于具有载药量高、溶出速度快、

[作者简介] 金鹤翔,女,硕士研究生,研究方向:药物新剂型与新技术。E-mail: 876833142@qq.com。

[通讯作者] 王文喜,男,副教授,硕士生导师,研究方向:药物新剂型与新技术。联系电话:(0571)88320320,E-mail: yjw@zjut.edu.cn。

生物利用度好、靶向性强等优点,受到了全球医药工作者的普遍欢迎,在注射给药方面也有很好的应用。然而纳米晶在体内的吸收、分布、代谢和排泄等生物药剂学行为非常复杂,会受到各种因素的影响,这对于充分发挥纳米晶技术在药物递送中的潜力至关重要。所以,本文综述了纳米晶注射给药的生物药剂学机制和影响因素,有助于分析其在生物组织中的实际行为,进一步改善纳米晶的治疗效果,为纳米晶注射制剂的理性设计提供依据。

1 注射给药纳米晶的吸收过程

一般纳米晶注射给药后,溶解的药物通过扩散由注射部位进入毛细血管而快速吸收,未溶解的药物在注射部位形成贮库,不断溶解进入血管吸收,也可通过淋巴循环进行吸收^[11]。其吸收过程受药物的溶解度、粒径大小、稳定剂及注射部位的循环系统等因素的影响。

1.1 吸收机制

通过皮下注射(subcutaneous injection, SC)、肌肉注射(intramuscular injection, IM)途径注射给药时,注射部位周围一般存在着血液和淋巴循环,纳米晶同时面临着毛细血管和毛细淋巴管的摄取和转

运,最终以哪种方式为主取决于其粒径、药物理化性质及机体生理因素等影响^[12-13]。

药物纳米晶在通过组织间隙注射给药后,此时药物大多以相对分散的纳米悬液位于注射部位中,而部分以固体颗粒的形式存在,随后纳米晶可能按照3种途径进入全身循环(见图1):首先,由于纳米晶的极小粒径和高表面积使得药物快速溶解,随即通过毛细血管吸收直接进入血液循环,达到快速治疗的效果^[14-16];其次,药物纳米晶也可以通过淋巴细胞或单核吞噬细胞系统(mononuclear phagocyte system, MPS)的吞噬、摄取和组织迁移作用^[17],可使细胞作为药物载体将纳米晶聚集其中,让其形成次级储库并吸收进入淋巴循环,再通过毛细淋巴管递送至体循环以进一步维持提高药物循环时间和生物利用度,这是纳米晶得以维持长效作用的另一重要原因^[18-20];除此之外,部分<100 nm的纳米颗粒可以直接被淋巴系统吸收,使其通过淋巴系统吸收进而缓慢释放药物,因为与毛细血管相比,毛细淋巴管具有相对缓慢的阶段性收缩和松弛,从而提高淋巴循环的时间和生物利用度^[21-24]。

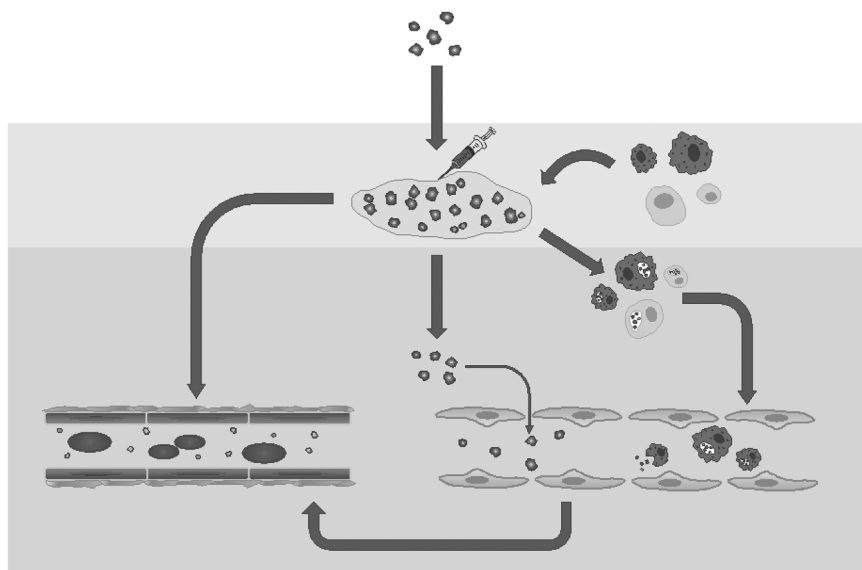


图1 皮下或肌肉注射给药后纳米晶体进入全身循环的途径

Darville等^[25]研究了肌肉注射帕利哌酮棕榈酸酯(paliperidone palmitat, PP)纳米晶的淋巴吸收,通过偏光显微镜观察到淋巴结皮质中的结晶性药物颗粒,证明药物以固体形式存在其中。同时,在PP肌肉注射给药48~72 h后,在H&E,CD68和CD31切

片上发现淋巴管内巨噬细胞负载有胞浆内颗粒的现象,进一步证明了药物的淋巴摄取和积累^[26]。

Zhou等^[28]将卡博特韦(cabotegravir, CAB)用豆蔻酸修饰后制备成NMCAB纳米晶,发现其亲脂性的提高有助于细胞渗透并提高纳米晶的长期稳定

性,因此容易实现每月或2个月给药1次的频率,提高患者的依从性。重要的是,纳米晶给药后不久,在淋巴结组织中观察到了高浓度($2\ 057\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)的NMCAB前药,而其在血液中的含量($35\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$)几乎可忽略不计,并使用透射电镜观察到了保留的纳米颗粒。这些结果说明网状内皮系统(reticuloendothelial system, RES)在纳米晶的再分布中起着关键作用,其具有高负载能力和携带药物穿过生理屏障的能力,使得从初级储库中释放出的药物纳米晶被迅速摄取进入淋巴组织或细胞后,重新分布形成次级储库,随即前药在巨噬细胞内逐渐水解转变为游离药物并释放出来重新进入循环,从而实现药物长时间稳定的持续释放。

1.2 影响吸收的因素

1.2.1 注射部位 在一定程度上,不同注射部位的肌肉和组织分布不同,对药物的吸收行为有较大的影响。通过肌肉或者皮下注射能够产生更低但更为长久的血药浓度,能够减少组织刺激。然而,与皮下给药相比,由于肌肉结构中存在丰富的毛细血管,所以在肌肉注射给药后允许更大的药物扩散,导致纳米晶与周围组织接触的面积更大,使其更快地进入到体循环中^[29-30]。Van't 等^[31-32]研究了肌肉和皮下注射利韦韦林纳米晶的药动学行为,发现通过肌肉注射会具有更高的 C_{max} 、更快的清除率以及更小的 T_{max} (降低了1.83倍),其维持稳定血药浓度的时间仅为3个月,而皮下给药能够维持长达6个月之久的稳定缓释。

此外,肌肉注射部位的不同如三角肌、臀肌和股外侧肌,也会影响药动学参数的变化。这是由于在正常情况下,三角肌部位与臀肌和股外侧肌比较而言,肌肉血流更为明显,导致药物从三角肌的摄取更快^[33-35]。Yin 等^[36]研究表明,与臀肌注射相比,在三角肌中注射帕利哌酮棕榈酸酯始终达到更高的血药浓度, C_{max} , K_a 和AUC会得到大幅度提高,而 T_{max} 和 $t_{1/2}$ 变得更短,可快速达到治疗浓度;而臀肌注射后会延迟达到稳定状态的时间。

所以,选择合理的注射部位可以减少给药次数、产生持续的有效治疗浓度,进而改善患者的依从性,同时最大限度地减少不良反应,这在长期治疗的情况下尤为重要。

1.2.2 粒径大小 粒径是影响注射给药纳米晶药动学性质的重要因素,药物纳米晶的吸收受溶出速率的限制,而溶出速率由药物纳米晶的粒径和溶解

性共同决定^[37]。根据Noyes-Whitney和Freundlich-Ostwald方程^[38],当药物粒径从微米级减小到纳米级,会增加溶解的有效表面积,不仅进一步提高了药物的溶出速度,还增加了药物的饱和溶解度^[39]。

Sigfridsson 等^[40]通过介质研磨法制备得到不同粒径的灰黄霉素纳米晶以考察粒径对纳米晶吸收的影响,结果表明小粒径的纳米晶更容易溶解被吸收进入体内,达到快速起效的目的。Jia 等^[41]采用高压均质法制备3种不同粒径的十一酸睾酮(testosterone undecanoate, TU)纳米晶混悬剂肌肉注射后的药动学特性。结果表明,随着粒径的减小, T_{max} 呈现明显下降的趋势,同时 C_{max} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 显著增加,这有利于提高药物的注射生物利用度(见表1)。

表1 肌肉注射后大鼠体内TU纳米晶体的粒径和相应的药动学参数^[41]

| 粒径/ μm | $C_{\text{max}}/\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ | T_{max}/h | $\text{AUC}_{0-\infty}/\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ |
|-------------------|---|---------------------------|--|
| 4.83 ± 0.60 | 29.5 ± 11.3 | 96.0 ± 49.8 | $3\ 824.1 \pm 770.5$ |
| 1.21 ± 0.37 | 51.6 ± 15.4 | 7.0 ± 5.0 | $3\ 322.9 \pm 661.7$ |
| 0.30 ± 0.11 | 260.4 ± 88.9 | 3.2 ± 1.7 | $4\ 291.5 \pm 1\ 591.8$ |

因此,可以通过调整粒径大小来调节注射后纳米晶的体内性质。当需要快速溶解和起效时,相对较小的粒径是必要的;相反,在用于治疗巨噬细胞相关疾病时,更大的粒径更有优势。

1.2.3 颗粒形状 纳米晶的形状不仅影响其表面积,从而影响药物的溶出速率,而且形状的不同还会影响纳米晶对细胞的黏附和内化作用,从而改变药物的吸收^[42-43]。Li 等^[44]分别制备了棒状和球状2种羟基喜树碱纳米晶,细胞实验表明KB细胞对棒状纳米晶的摄取更高,其有效地降低KB细胞的代谢活性,并且随着孵育时间的延长,KB细胞内化颗粒的数量更多,证明细胞的内化率高度依赖于颗粒形状,棒状纳米晶能够提高细胞对药物的摄取量和摄取率,具有明显的抗肿瘤效果。Nowacek 等^[45]用MDM细胞对阿扎那韦(atazanavir, ATV)、利托那韦(ritonavir, RTV)、茛地那韦(indinavir, IDV)和依非韦伦(efavirenz, EFV)4种不同药物纳米晶摄取进行研究,结果表明ATV的最优处方可以在4h达到90%的最大摄取量,细胞中的药物水平可达 $25\ \mu\text{g}\cdot 10^6\ \text{cells}^{-1}$,而RTV, IDV和EFV依次减少。原因在于ATV和RTV呈边缘光滑的棒状结构且ATV的棒状较长,相比之下IDV和EFV颗粒为边缘

不规则球状,细胞摄取减少,证明长棒状吸收优于短棒状和球状颗粒。

1.2.4 稳定剂 为了获得稳定的药物纳米晶,常需添加适量的稳定剂以提供药物之间的静电排斥和空间位阻,防止其团聚和聚集^[46]。稳定剂不仅能提高药物纳米晶在制备和储存过程中的稳定性作用,还会改变药物的释放和吸收,并延长其在血液中的停留时间,从而改善体内性能。Chamanza 等^[47]考察了不同稳定剂对纳米晶药动学的影响,结果发现:与稳定剂为泊洛沙姆 338 和 407 相比,当选用 Tween 80 和维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)作为稳定剂时, T_{max} 由 24 h 缩短至 2 h,这表明了更快的初始药物释放和吸收,而且局部淋巴结处的制剂储库的持久性有所增加,有利于药物在淋巴循环中的长效作用。

2 纳米晶分布过程

药物的分布是指药物纳米晶吸收进入血液循环后,其通过在血液和组织、细胞以及细胞间液之间的转运过程,从而存在于各个组织和身体中^[48]。纳米晶进入血管内后,血浆中的调理蛋白会吸附至微粒表面,使其易于被 RES 或 MPS 识别、吞噬和转运,更多地分布于肝脏、脾脏、肺等 MPS 细胞丰富的器官中^[49]。Hao 等^[50]以 Pluronic F68 和卵磷脂作为最优稳定剂,通过高压微射流技术制备得到阿霉素 B 纳米晶,静脉注射后在肝脏和肺中的 AUC 值分别为其溶液剂的 2.32 和 1.50 倍。同时,纳米晶在肝脏、脾脏、肺的相对摄取率(Re)分别为 3.32, 1.42, 2.50,表明其在 RES 和 MPS 富集的部位更易积累^[51],使其缓慢释放至血液循环中,并且在目标部位的停留时间更长,有利于维持更长的治疗浓度水平,以改善其不良药动学特征。

与载体类纳米药物相似,药物纳米晶也具有良好的肿瘤靶向作用,主要包括被动靶向和主动靶向 2 种机制^[52-53]。被动靶向是基于纳米晶的尺寸优势,在肿瘤组织中具有增强的通透性和滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR),这是因为与正常组织相比,肿瘤组织中存在较为疏松的内皮间隙,从而增强了纳米晶给药系统在肿瘤中的蓄积和滞留。Zhang 等^[54]研究了喜树碱(camptothecin, CPT)纳米晶的体内抗肿瘤作用,发现与其溶液相比,纳米晶在 0.5~24 h 肿瘤中 CPT 积累量提高了 2~5 倍,证明其能够通过 EPR 效应靶向肿瘤部位,从而显著提高抗肿瘤活性。Han 等^[55]发现羟

基喜树碱(hydroxycamptothecin, HCPT)纳米晶在肿瘤中高度积累,其肿瘤抑制率从 56.39% 提高至 81.19%,且 $AUC_{0-\infty}$ 显著提高了 5.72 倍,证明 HCPT 纳米晶比市售制剂更有效地用于抗肿瘤治疗。优异的体内抗肿瘤效果可归结于 95% HCPT 纳米晶为内酯环形式,而且增强的 EPR 效应会导致 HCPT 纳米晶在肿瘤组织中的积累,其中缓慢的药物释放也保证了更多的 HCPT 到达肿瘤靶点并使其长时间暴露于 HCPT,多种因素共同提高了抗肿瘤功效,同时减少全身不良反应。

与纳米晶的被动靶向相比,其表面进行修饰也会改变其分布行为,如纳米晶可连接多种具有主动靶向性的配体来更有效地增强肿瘤靶向性。Zhao 等^[56]设计了叶酸(folic acid, FA)表面修饰于聚乙二醇化紫杉醇(paclitaxel, PTX)纳米晶,体外 4T1-Luc 细胞摄取实验结果表明 FA 和聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)修饰的 PTX 纳米晶的摄取水平最高,动物体内研究证明肿瘤、肝脏和脾脏中的 PTX 水平显著升高并有效抑制了肿瘤生长,纳米晶在肿瘤组织中的 AUC_{0-24d} 是未修饰的 PTX 纳米晶的 4.63 倍,具有最高的体内抗肿瘤效率。Wang 等^[57]制备了 TPGS 与 DSPE-PEG-FA 共修饰的白藜芦醇(resveratrol, RSV)纳米晶,体内抗肿瘤研究表明 RSV 纳米晶显著抑制了肿瘤体积和重量的增长,这是因为表面修饰的存在导致 P 糖蛋白(P-gp)介导的多药耐药性降低以及其对细胞膜的亲和力增强的协同作用。Park 等^[58]用白蛋白对 Pluronic® F-127 稳定化的 PTX 纳米晶进行包表面涂层,发现该涂层明显改善其体循环的稳定性,降低了调理作用和巨噬细胞的摄取,从而提高了药物到达肿瘤组织的概率,呈现出更强的肿瘤部位蓄积和抗肿瘤功效。

3 纳米晶消除过程

纳米晶的消除过程主要由肝脏和肾脏发挥作用,可通过溶解吸收以及随后在肝细胞中的酶促降解,或者通过 RES 细胞的直接吞噬吸收而导致从体内被消除^[59]。肝胆系统是纳米晶消除的主要途径,其可能被降解成更小的颗粒或分子,然后以原形或其代谢物的形式被运送到胆汁并随着粪便排出^[60],其中库普弗细胞(kupffer cells, KC)和肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSEC)等均参与了肝脏中的纳米晶消除过程,但两者发挥着不同的作用。KC 细胞等吞噬细胞会直接通过吞噬作用消除粒径较大的纳米晶(>200 nm),而较小的颗粒会

通过网格蛋白介导的内吞作用在非吞噬性 LSEC 细胞中被有效且优先的消除^[61-62]。

最近研究表明,静脉注射时纳米晶并不总是立即溶解,其药动学行为表现更像纳米颗粒而不是溶液剂。与溶液剂对照物相比,伊曲康唑(itraconazole, ITZ)纳米晶在血浆中显示出持续的治疗浓度水平,而溶液剂迅速地消除^[63]。主要原因在于由于较大粒径的纳米晶相对于溶液剂而言溶解较慢,导致其被巨噬细胞快速摄取,并在富含 MPS 的器官如肝脏、脾脏和肺中积累的更多,之后巨噬细胞内的纳米晶溶解长达 15~20 d^[64],随后逐渐从储库中缓慢释放回到体循环,得以维持比溶液剂更长的治疗水平。Sigfridsson 等^[65]将 PEG 链连接到药物纳米晶表面,以减少肝脏的摄取从而保护其免受调理作用。研究表明 PEG400 溶液剂注射给药后,倾向于主要在肝细胞中迅速代谢和排泄,而纳米晶制剂基本积累于 LSEC 和 KC 细胞中,其中积累的颗粒逐渐溶解,一部分随纳米晶在吞噬溶酶体中缓慢溶解,游离的药物逐渐转运至胞质,然后通过药物浓度梯度扩散并被运出细胞,从而实现持续释放的过程,另一部分则直接在细胞内中代谢并通过肝脏摄取从循环中消除离开机体。

肾脏排泄是从身体中消除纳米晶的另一重要途径。极小粒径的纳米颗粒(<10 nm)可以通过肾小球的滤过作用被滤出至尿液中,虽然有些颗粒可以通过肾小管重吸收进入血液循环,但那些未被重新吸收的颗粒更容易通过尿液快速有效地从体内清除。这些通过肾脏排出的纳米晶可能会在肾脏中蓄积,造成肾脏损害。需要注意的是,一些纳米晶稳定剂如泊洛沙姆的潜在毒性可能导致肾功能障碍^[66]。

Sun 等^[67]选用 2 种纳米颗粒来探究其排泄作用及其途径,通过扫描电镜观察到肾小球和肾小管内有较小的纳米颗粒,而且在兔胆汁和尿液中发现有许多呈圆形或椭圆形的纳米团聚体。说明一部分较大粒径的纳米颗粒主要被 RES 和 MPS 捕获并通过肝胆系统消除,而另一部分小粒径的纳米颗粒有可能通过肾排泄而被清除出体外。

部分学者通过改变纳米晶粒径大小以研究其对消除药动学的影响。Bi 等^[68]分别制备了 20,70 和 200 nm 这 3 种粒径的姜黄素(curcumin, CUR)纳米晶,20 nm CUR 纳米晶在体内呈现出广泛的代谢和快速清除。而 70 和 200 nm 的纳米晶溶解不够迅速,故被肝脏、脾脏等富含 MPS 的器官吸收,所以表

现为体内较慢的清除率。Gao 等^[69]研究粒径大小与冬凌草甲素(oridonin, ORI)纳米晶混悬液静脉给药后药动学的影响,结果表明小粒径纳米晶在血液循环中快速溶解,该溶解作用显著优于 RES 吞噬作用,故其具有和溶液剂相似的药物浓度-时间曲线药动学,这意味着 ORI 快速从循环系统中被消除。然而,大粒径纳米晶由于在血液循环中被 RES 识别和吞噬作为次级储库,表现出延迟的血液清除,其 $t_{1/2\beta}$ 和平均滞留时间(mean residence time, MRT)远远高出 7 和 6 倍,所以消除过程相当缓慢。

4 总结与展望

由于药物纳米晶可以应用于难溶性药物以克服其溶解性和生物利用度等问题,其作为一种很有前途的给药技术,越来越受到重视,在口服、注射、经皮和各种黏膜给药方面都有良好的应用。尤其是在注射给药时,药物可在注射部位或 MPS 中形成贮库,延长药物的释放和吸收,具有良好的缓释性能,并可通过粒径控制和表面修饰改变药物的分布,具有良好的靶向作用,且纳米晶载药量高、辅料用料少,具有良好的生物相容性。但是,由于纳米晶的发展时间短,且受当前检测技术的限制,人们对纳米晶给药后的体内过程和生物药剂学研究还不够充分,目前上市的注射给药纳米晶品种还是较少。相信随着现代检测技术的飞速发展和相关研究的不断深入,注射给药纳米晶的应用将会更加广泛。

[参 考 文 献]

- [1] KALEPU S, NEKKANTI V. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5(5): 442-453.
- [2] GÖKE K, LORENZ T, REPANAS A, et al. Novel strategies for the formulation and processing of poorly water-soluble drugs[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, 126: 40-56.
- [3] WONG J, BRUGGER A, KHARE A, et al. Suspensions for intravenous (IV) injection: a review of development, preclinical and clinical aspects [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60(8): 939-954.
- [4] DAS M, NARIYA P, JOSHI A, et al. Carbon nanotube embedded cyclodextrin polymer derived injectable nanocarrier: a multiple faceted platform for stimulation of multi-drug resistance reversal[J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 247: 116751.
- [5] CHEN XH, ZHU WY, LIU H, et al. Preparation of injectable clopidogrel loaded submicron emulsion for enhancing physicochemical stability and anti-thrombotic efficacy [J]. *Int J Pharm*, 2022, 611: 121323.
- [6] PATEL D, ZODE SS, BANSAL AK. Formulation aspects of intravenous nanosuspensions [J]. *Int J Pharm*, 2020, 586: 119555.
- [7] LU Y, LV YJ, LI TL. Hybrid drug nanocrystals [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 143: 115-133.
- [8] CHEN ZJ, WU W, LU Y. What is the future for nanocrystal-based drug-delivery systems? [J]. *Ther Deliv*, 2020, 11(4): 225-229.

- [9] GOEL S, AGARWAL V, SACHDEVA M. Nanocrystals: a strategic approach for the development of futuristic nano-formulations and their patenting applicability [J]. *Curr Nanosci*, 2022, 18 (3): 291 – 303.
- [10] MOHAMMAD IS, HU HY, YIN LF, *et al.* Drug nanocrystals: fabrication methods and promising therapeutic applications [J]. *Int J Pharm*, 2019, 562: 187 – 202.
- [11] MCGUCKIN MB, WANG JW, GHANMA R, *et al.* Nanocrystals as a master key to deliver hydrophobic drugs via multiple administration routes [J]. *J Control Release*, 2022, 345: 334 – 353.
- [12] SIGFRIDSSON K, PALMER M. Evaluation of systemic exposure of nanoparticle suspensions subcutaneously administered to mice regarding stabilization, volume, location, concentration and size [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 40(10): 1318 – 1324.
- [13] GIGLIOBIANCO MR, CASADIDIO C, CENSI R, *et al.* Nanocrystals of poorly soluble drugs: drug bioavailability and physicochemical stability [J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10(3): 134.
- [14] LU Y, QI JP, DONG XC, *et al.* The *in vivo* fate of nanocrystals [J]. *Drug Discov Today*, 2017, 22(4): 744 – 750.
- [15] SHI YJ, LU A, WANG XY, *et al.* A review of existing strategies for designing long-acting parenteral formulations: focus on underlying mechanisms, and future perspectives [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(8): 2396 – 2415.
- [16] LV YJ, WU W, CORPSTEIN CD, *et al.* Biological and intracellular fates of drug nanocrystals through different delivery routes: recent development enabled by bioimaging and PK modeling [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 188: 114466.
- [17] TATHAM LM, SAVAGE AC, DWYER A, *et al.* Towards a maraviroc long-acting injectable nanoformulation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2019, 138: 92 – 98.
- [18] SURVE DH, JINDAL AB. Recent advances in long-acting nanoformulations for delivery of antiretroviral drugs [J]. *J Control Release*, 2020, 324: 379 – 404.
- [19] KRAFT JC, MCCONNACHIE LA, KOEHN J, *et al.* Mechanism-based pharmacokinetic (MBPK) models describe the complex plasma kinetics of three antiretrovirals delivered by a long-acting anti-HIV drug combination nanoparticle formulation [J]. *J Control Release*, 2018, 275: 229 – 241.
- [20] WEI XL, HAN YR, QUAN LH, *et al.* Oily nanosuspension for long-acting intramuscular delivery of curcumin didecanoate prodrug: preparation, characterization and *in vivo* evaluation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 49(2): 286 – 293.
- [21] ABELLAN-POSE R, TEIJEIRO-VALIÑO C, SANTANDER-ORTEGA MJ, *et al.* Polyaminoacid nanocapsules for drug delivery to the lymphatic system: effect of the particle size [J]. *Int J Pharm*, 2016, 509(1–2): 107 – 117.
- [22] MAO YL, LIU J, SHI TY, *et al.* A novel self-assembly nanocrystal as lymph node-targeting delivery system: higher activity of lymph node targeting and longer efficacy against lymphatic metastasis [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2019, 20(7): 292.
- [23] WANG W, OUYANG DF. Opportunities and challenges of physiologically based pharmacokinetic modeling in drug delivery [J]. *Drug Discov Today*, 2022, 27(8): 2100 – 2120.
- [24] MOORE JE Jr, BERTRAM CD. Lymphatic system flows [J]. *Annu Rev Fluid Mech*, 2018, 50: 459 – 482.
- [25] DARVILLE N, VAN HEERDEN M, ERKENS T, *et al.* Modeling the time course of the tissue responses to intramuscular long-acting paliperidone palmitate nano-/microcrystals and polystyrene microspheres in the rat [J]. *Toxicol Pathol*, 2016, 44(2): 189 – 210.
- [26] DARVILLE N, VAN HEERDEN M, VYNCKIER A, *et al.* Intramuscular administration of paliperidone palmitate extended-release injectable microsuspension induces a subclinical inflammatory reaction modulating the pharmacokinetics in rats [J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(7): 2072 – 2087.
- [27] DARVILLE N, VAN HEERDEN M, MARIËN D, *et al.* The effect of macrophage and angiogenesis inhibition on the drug release and absorption from an intramuscular sustained-release paliperidone palmitate suspension [J]. *J Control Release*, 2016, 230: 95 – 108.
- [28] ZHOU T, SU H, DASH P, *et al.* Creation of a nanoformulated cabotegravir prodrug with improved antiretroviral profiles [J]. *Biomaterials*, 2018, 151: 53 – 65.
- [29] SEQUEIRA JAD, SANTOS AC, SERRA J, *et al.* Subcutaneous delivery of biotherapeutics: challenges at the injection site [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2019, 16(2): 143 – 151.
- [30] SOLIMAN E, RANJAN S, XU TY, *et al.* A narrative review of the success of intramuscular gluteal injections and its impact in psychiatry [J]. *Biodes Manuf*, 2018, 1(3): 161 – 170.
- [31] VAN'T KG, HOEBEN E, BORGHYS H, *et al.* Pharmacokinetics and disposition of rilpivirine (TMC278) nanosuspension as a long-acting injectable antiretroviral formulation [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(5): 2042 – 2050.
- [32] BAERT L, VAN'T KG, DRIES W, *et al.* Development of a long-acting injectable formulation with nanoparticles of rilpivirine (TMC278) for HIV treatment [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 72(3): 502 – 508.
- [33] MCCARTAN AJS, CURRAN DW, MRSNY RJ. Evaluating parameters affecting drug fate at the intramuscular injection site [J]. *J Control Release*, 2021, 336: 322 – 335.
- [34] HERZOG C. Influence of parenteral administration routes and additional factors on vaccine safety and immunogenicity: a review of recent literature [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2014, 13(3): 399 – 415.
- [35] HESS L, MÁLEK J, KURZOVÁ A, *et al.* The effect of site (deltoid or gluteus muscle) of intramuscular administration of anaesthetic drugs on the course of immobilisation in macaque monkeys (*Macaca mulatta*) [J]. *Acta Vet Brno*, 2012, 81(2): 207 – 210.
- [36] YIN J, COLLIER AC, BARR AM, *et al.* Paliperidone palmitate long-acting injectable given intramuscularly in the deltoid versus the gluteal muscle: are they therapeutically equivalent? [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2015, 35(4): 447 – 449.
- [37] MA ZW, ZHANG HJ, WANG YJ, *et al.* Development and evaluation of intramuscularly administered nano/microcrystal suspension [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2019, 16(4): 347 – 361.
- [38] ELLIOTT JAW. Surface thermodynamics at the nanoscale [J]. *J Chem Phys*, 2021, 154(19): 190901.
- [39] LINDFORS L, SKANTZE P, SKANTZE U, *et al.* Amorphous drug nanosuspensions. 3. Particle dissolution and crystal growth [J]. *Langmuir*, 2007, 23(19): 9866 – 9874.
- [40] SIGFRIDSSON K, XUE AX, GOODWIN K, *et al.* Sustained release and improved bioavailability in mice after subcutaneous administration of griseofulvin as nano- and microcrystals [J]. *Int J Pharm*, 2019, 566: 565 – 572.
- [41] JIA LH, XIAO JC, YANG X, *et al.* Development and comparison of intramuscularly injected long-acting testosterone undecanoate nano-/microcrystal suspensions with three different particle size [J]. *Iran J Pharm Res*, 2021, 20(1): 307 – 317.
- [42] ZHAO ZM, UKIDVE A, KRISHNAN V, *et al.* Effect of physicochemical and surface properties on *in vivo* fate of drug nanocarriers [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 143: 3 – 21.
- [43] SHARMA G, VALENTA DT, ALTMAN Y, *et al.* Polymer particle shape independently influences binding and internalization by macrophages [J]. *J Control Release*, 2010, 147(3): 408 – 412.
- [44] LI W, ZHANG XJ, HAO XJ, *et al.* Shape design of high drug payload nanoparticles for more effective cancer therapy [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2013, 49(93): 10989 – 10991.
- [45] NOWACEK AS, BALKUNDI S, MCMILLAN J, *et al.* Analyses of nanoformulated antiretroviral drug charge, size, shape and content for uptake, drug release and antiviral activities in human monocyte-derived macrophages [J]. *J Control Release*, 2011, 150(2): 204 – 211.
- [46] JUNYAPRASERT VB, MORAKUL B. Nanocrystals for enhance-

- ment of oral bioavailability of poorly water-soluble drugs[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2015(1): 13–23.
- [47] CHAMANZA R, DARVILLE N, VAN HEERDEN M, *et al.* Comparison of the local tolerability to 5 long-acting drug nanosuspensions with different stabilizing excipients, following a single intramuscular administration in the rat[J]. *Toxicol Pathol*, 2018, 46(1): 85–100.
- [48] SU C, LIU YZ, LI RZ, *et al.* Absorption, distribution, metabolism and excretion of the biomaterials used in Nanocarrier drug delivery systems[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 143: 97–114.
- [49] LU Y, LI Y, WU W. Injected nanocrystals for targeted drug delivery[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(2): 106–113.
- [50] HAO LL, WANG XY, ZHANG DR, *et al.* Studies on the preparation, characterization and pharmacokinetics of amoitone B nanocrystals[J]. *Int J Pharm*, 2012, 433(1–2): 157–164.
- [51] HAO LL, LUAN JJ, ZHANG DR, *et al.* Research on the *in vitro* anticancer activity and *in vivo* tissue distribution of Amoitone B nanocrystals[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2014, 117: 258–266.
- [52] FAN MX, GENG SC, LIU Y, *et al.* Nanocrystal technology as a strategy to improve drug bioavailability and antitumor efficacy for the cancer treatment[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(21): 2416–2424.
- [53] XIANG H, XU S, LI JY, *et al.* Functional drug nanocrystals for cancer-target delivery[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2022, 76: 103807.
- [54] ZHANG H, HOLLIS CP, ZHANG Q, *et al.* Preparation and antitumor study of camptothecin nanocrystals[J]. *Int J Pharm*, 2011, 415(1–2): 293–300.
- [55] HAN MH, LIU XL, GUO YF, *et al.* Preparation, characterization, biodistribution and antitumor efficacy of hydroxycamptothecin nanosuspensions[J]. *Int J Pharm*, 2013, 455(1–2): 85–92.
- [56] ZHAO JH, DU JL, WANG J, *et al.* Folic acid and poly(ethylene glycol) decorated paclitaxel nanocrystals exhibit enhanced stability and breast cancer-targeting capability[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(12): 14577–14586.
- [57] WANG LL, LIU YY, ZHAO J, *et al.* *In vitro* and *in vivo* evaluation of targeting tumor with folate-based amphiphilic multifunctional stabilizer for resveratrol nanosuspensions[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 160: 462–472.
- [58] PARK J, PARK JE, HEDRICK VE, *et al.* A comparative *in vivo* study of albumin-coated paclitaxel nanocrystals and abraxane[J]. *Small*, 2018, 14(16): e1703670.
- [59] YUAN DF, HE H, WU Y, *et al.* Physiologically based pharmacokinetic modeling of nanoparticles[J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108(1): 58–72.
- [60] WANG LM, YAN L, LIU J, *et al.* Quantification of nanomaterial/nanomedicine trafficking *in vivo*[J]. *Anal Chem*, 2018, 90(1): 589–614.
- [61] SØRENSEN KK, SIMON-SANTAMARIA J, MCCUSKEY RS, *et al.* Liver sinusoidal endothelial cells[EB/OL]. [2022–09–19]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c140078>.
- [62] SØRENSEN KK, MCCOURT P, BERG T, *et al.* The scavenger endothelial cell: a new player in homeostasis and immunity[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2012, 303(12): R1217–R1230.
- [63] RABINOW B, KIPP J, PAPAPOPOULOS P, *et al.* Itraconazole IV nanosuspension enhances efficacy through altered pharmacokinetics in the rat[J]. *Int J Pharm*, 2007, 339(1–2): 251–260.
- [64] LIU F, PARK JY, ZHANG Y, *et al.* Targeted cancer therapy with novel high drug-loading nanocrystals[J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(8): 3542–3551.
- [65] SIGFRIDSSON K, SKANTZE U, SKANTZE U, *et al.* Nanocrystal formulations of a poorly soluble drug. 2. Evaluation of nanocrystal liver uptake and distribution after intravenous administration to mice[J]. *Int J Pharm*, 2017, 524(1–2): 248–256.
- [66] EMANUELE M, BALASUBRAMANIAM B. Differential effects of commercial-grade and purified poloxamer 188 on renal function[J]. *Drugs R D*, 2014, 14(2): 73–83.
- [67] SUN L, YANG LZ, ZHANG YG. Study on Excretion Pathways of Nano-Particles[J]. *Chin Pharm J*, 2006, 41(5): 363–367.
- [68] BI C, MIAO XQ, CHOW SF, *et al.* Particle size effect of curcumin nanosuspensions on cytotoxicity, cellular internalization, *in vivo* pharmacokinetics and biodistribution[J]. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2017, 13(3): 943–953.
- [69] GAO L, ZHANG DR, CHEN MH, *et al.* Studies on pharmacokinetics and tissue distribution of oridonin nanosuspensions[J]. *Int J Pharm*, 2008, 355(1–2): 321–327.

编辑:毕晓帆/接受日期:2023–01–19