综述

浅谈纳米晶药物的药学研究与评价

杨　柳，章俊麟，石勇平，许真玉*
（国家药品监督管理局药品审评中心，北京　100076）

摘要：纳米晶药物可显著改善药物的溶解度和生物利用度。目前已有多个纳米晶药物在全球上市，但国内外监管机构尚未针对纳米晶药物形成明确、统一的监管评估方案。该文对国内外纳米晶药物的监管及上市情况进行了介绍，从纳米晶药物的原料药、辅料、生产工艺、质量研究与控制、包材与稳定性等方面，对纳米晶药物的药学研究与评价进行探讨，并结合案例进行分析，以期为纳米晶药物的药学研究与评价提供参考。

关键词：纳米晶；纳米药物；药学研究；评价
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024) 04-0456-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.04.002

A Brief Analysis of Pharmaceutical Research and Evaluation of Nanocrystal Pharmaceutical Products

YANG Liu, ZHANG Junlin, SHI Yongping, XU Zhenyu*
(*Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100076*)

ABSTRACT: Nanocrystal pharmaceutical products can significantly improve drug solubility and bioavailability. Several products have been marketed globally, but domestic and foreign regulatory agencies have not yet formed a clear and unified regulatory assessment program for them. This review introduces the regulation and listing of some nanocrystal pharmaceutical products marketed at home and abroad, discusses the pharmaceutical research and evaluation from the aspects of API, excipients, production process, quality research and control, packaging materials and stability, and analyzes them with case studies, in order to provide a reference for the pharmaceutical research and evaluation of nanocrystal pharmaceutical products.

Key Words: nanocrystal; nanomedicine; pharmaceutical research; evaluation

纳米晶（nanocrystals）药物为纳米药物的一种。在我国监管机构发布的《纳米药物质量控制研究技术指导原则（试行）》中，纳米晶药物又被称为“药物纳米粒”。不同于脂质体、聚合物胶束等载体类纳米药物，纳米晶药物是采用纳米晶技术直接将 API 制备为纳米尺寸的结晶型或无定型颗粒[1]。由于纳米晶药物粒径小、表面积大，根据 Noyes-Whitney 和 Ostwald-Freundlich 方程，纳米晶能显著改善 API 的溶出速率、饱和溶解度和生物利用度[2]，从而通过减少药物剂量来提高安全性。且纳米晶药物的处方工艺简单，仅需少量表面活性剂或高分子材料即可获得高载药量、稳定性良好的药物纳米晶，易于规模化生产[3]。本文介绍了国内外纳米晶药物的监管及上市情况，

收稿日期：2024-01-04
作者简介：杨　柳（1985—），女，硕士，审评员，从事化学药品技术审评工作。
通信作者：许真玉（1975—），女，博士，主任药师，从事化学药品技术审评工作。
E-mail：xuzhy@cde.org.cn

从纳米晶药物的原料药、辅料、生产工艺、质量研究与控制、包材与稳定性等方面，对纳米晶药物的药学研究与评价进行了探讨，并结合案例进行分析，以期为相关研究者提供参考。

1 国内外对纳米晶药物的监管及其上市情况介绍

1.1 国内外对纳米晶药物的监管情况

最近 10 年，国内外监管机构发布了一些与纳米药物或纳米材料相关的指导原则，但目前尚无专门针对纳米晶药物的指导原则。各国监管机构对纳米药物的相关指导原则及定义如下。

NMPA 于 2021 年 8 月发布了《纳米药物非临床安全性评价研究技术指导原则（试行）》《纳米药物非临床药代动力学研究技术指导原则（试行）》和《纳米药物质量控制研究技术指导原则（试行）》。其中，《纳米药物质量控制研究技术指导原则（试行）》定义纳米药物为利用纳米制备技术将原料药等制成的具有纳米尺度的颗粒，或以适当载体材料与原料药结合形成的具有纳米尺度的颗粒，及其最终制成的药物制剂；而药物纳米粒通常是采用特定的制备方法直接将原料药等加工成纳米尺度的颗粒，然后制成适用于不同给药途径的不同剂型。

FDA 于 2014 年 6 月发布了《行业最终指南：考虑 FDA 监管产品是否涉及纳米技术的应用》，后续又发布了《行业最终指南：含有纳米材料的药品，包括生物制品》(2022 年 4 月)。这些文件中尚未建立“纳米技术”“纳米材料”“纳米尺度”或其他相关术语的监管定义。

EMA 于 2013 年 3 月和 8 月分别发布了《参考创新脂质体产品开发的静脉注射脂质体产品的数据要求 —— 科学指南》和《表面涂层：关于涂层纳米药物产品的胃肠外给药的一般考虑问题 —— 科学指南》，2015 年 3 月发布了《参考创新药品开发的静脉注射铁基纳米胶体产品的数据要求 —— 科学指南》。在《关于人用纳米技术医药产品的反思文件》(EMEA/CHMP/79769/2006) 中提到纳米药物为应用纳米技术进行医学诊断或治疗或预防疾病的药物，它在纳米尺度上对材料的物理、化学和生物特性进行改进和创新。纳米技术系指通过控制纳米尺度范围内材料的形状和大小来进行生产和应用等的技术。纳米尺度通常指 0.2 ～ 100 nm。

1.2 纳米晶药物的上市情况

迄今为止，国内外已批准数 10 种纳米晶药物上市。早期上市的纳米晶药物多为口服给药产品，主要包括混悬剂、片剂和胶囊剂。其中，混悬剂通常采用少量表面活性剂或聚合物作为稳定剂，分散介质可以为水、水溶液或非水介质（如聚乙二醇、油等）[4]；片剂和胶囊剂则通常由纳米混悬剂或胶体溶液经固化而得。近年来也有一些注射给药途径的纳米晶药物上市，包括无菌冻干粉末和注射用混悬剂。已批准上市的部分纳米晶药物如表 1 所示。

2 纳米晶药物的药学研究与评价

2.1 原料药

纳米晶药物的原料药质量标准应包括所有可能影响药物制剂生产和质量的关键质量属性，建议重点关注原料药的粒径和晶型等。例如，在将原料药加入含稳定剂的分散介质中制备纳米晶胶体分散体时，需同时控制原料药和纳米晶胶体分散体的粒径 [5,8]。粒径的评价指标包括粒径、粒度分布、强度加权谐波平均值 (Z-average)、PDI 和相关直方图等 [5]。供试品制备方法可能对粒径测定结果有较大影响，因此在整个研发过程中建议保持测定方法的一致，以确保数据的可靠性和重现性。由于不同晶型可能导致不同的溶解性、稳定性或生物利用度 [9]，建议结合原料药的多晶型情况，考虑是否在纳米晶生产工艺过程中考察晶型的变化。此外，若某些纳米晶混悬剂的稳定性可由 pH 值反映时，建议根据情况将 pH 值订入原料药或制剂的质量标准中 [5]。

2.2 辅料

辅料对纳米晶混悬剂的溶液外观、pH 值、黏度、渗透压、再分散性、物理化学稳定性等均具有重要影响。例如，一些辅料可显著改变注射剂黏度，不仅影响注射剂的稳定性，还会影响临床应用时的通针性、给药器具中的药物残留量以及用药剂量的准确性 [10]。

稳定剂是纳米晶药物制剂中的重要辅料，能润湿纳米晶药物表面，防止纳米晶聚集和团聚。纳米

表 1　已批准上市的部分纳米晶药物 [1,5—7]

Tab.1　Part of Approved Nanocrystal Pharmaceutical Products[1,5—7]

商品名	剂型	活性成分	BCS 分类	制备方法	给药途径	FDA 批准上市年份	我国是否进口
Rapamune®	片剂	西罗莫司 (sirolimus)	Ⅱ	介质研磨法	口服	2000	否
Ritalin LA®	胶囊剂	盐酸哌甲酯 (methylphenidate hydrochloride)	Ⅱ	介质研磨法	口服	2002	否
Emend®	胶囊剂	阿瑞匹坦 (aprepitant)	Ⅳ	介质研磨法	口服	2003	是
Tricor®	片剂	非诺贝特 (fenofibrate)	Ⅱ	介质研磨法	口服	2004	否
Triglide®	片剂	非诺贝特	Ⅱ	高压均质法	口服	2005	否
Megace ES	混悬剂	醋酸甲地孕酮 (megestrol acetate)	Ⅱ	介质研磨法	口服	2005	否
Invega Sustenna®	混悬剂	帕利哌酮棕榈酸酯 (paliperidone palmitate)	—	介质研磨法	肌内注射	2009	是
Ilevro®	混悬剂	奈帕酚胺 (nepafenac)	—	—	眼用	2012	否
Ryanodex®	冻干粉针	丹曲林钠 (dantrolene sodium)	—	—	静脉注射	2014	否
Aristada Initio®	混悬剂	月桂酰阿立哌唑 (aripiprazole lauroxil)	—	—	肌内注射	2018	否

晶药物制剂中的常用稳定剂根据作用机制可分为静电作用和空间位阻效应 2 大类 [11]。基于静电作用的离子型表面活性剂有 SDS、卵磷脂等；基于空间位阻效应的多为非离子型表面活性剂，包括聚山梨酯 80、泊洛沙姆 407、泊洛沙姆 188 等。此外，还有一些高分子聚合物，如 HPMC、PVP 等，可通过增加纳米晶混悬剂的黏度而提高制剂物理稳定性 [12]。稳定剂的种类、相对分子质量、用量等都会对纳米晶体的尺寸、形状和稳定性产生影响 [13—15]，建议对此类项目均进行考察，以选择合适的稳定剂及用量。

除稳定剂外，纳米晶药物中还可能会用到缓冲剂、盐、糖、防腐剂等辅料。鉴于相关辅料可能对纳米晶药物的形成、粒径大小、物理化学稳定性、生物利用度、生物相容性等产生重要影响，建议对相关辅料均进行研究 [8]。

2.3　生产工艺

纳米晶体药物的制备方法包括自上而下 (top-down) 法、自下而上 (bottom-up) 法以及上述 2 种方法相结合的方法。

常用的自上而下法包括湿法介质研磨法和高压均质法。湿法介质研磨法的工艺过程相对简单，易于实现。目前已上市的大多数纳米晶药物均采用湿法介质研磨法制备，但由于研磨介质的污染和较长的工艺时间，在微生物负荷 / 无菌控制方面存在一定风险。与湿法介质研磨法相比，高压均质法工艺时间较短，且不易产生工艺杂质，对延展性药物具有更好的均质效果，但同时可能引起晶体结构的改变，在某些情况下会使无定型颗粒的比例增加，进而影响稳定性 [5]。

常用的自下而上法包括熔融法、溶剂蒸发法、水溶胶技术、气体反溶剂重结晶、超临界流体技术、冷冻干燥法、纳米沉淀法等。其中，熔融法可通过调节冷却速度来控制颗粒尺寸，但药物可能在高温下分解；溶剂蒸发法、水溶胶技术、气体反溶剂重结晶法的工艺过程均较简单，但存在有机溶剂残留的问题，且水溶胶技术较难控制晶体粒径；超临界流体技术是仅需“一步”的工艺，但受限于药物在溶剂中的溶解度；冷冻干燥法相对容易实现批量放大，但工艺时间长；纳米沉淀法增加了微混合步骤，可减少粒子的生长和团聚，但更适用于无定型药物，且耗时长 [3]。

此外，有文献 [3] 报道了基于上述 2 类方法的组合法，不仅可以避免侵犯知识产权，还可以取得更好的降低粒径效果，并提高物理稳定性。然而，

由于组合法的预处理步骤增加了工艺成本及工艺复杂性，在已上市纳米晶药物中的应用较少。

生产工艺中最重要的是识别和控制关键工艺步骤及参数。对于湿法介质研磨法，研磨材料、进料量和速度、研磨速度、研磨时间、研磨循环次数、料液温度等均可能对研磨前后原料药的粒径和分布产生影响，建议进行研究；原料药晶体的形状和纵横比、分散体的黏度等均可能影响研磨过程的稳健性，建议关注[16]。对于热熔法，主要应考虑如何确保原料药不会转化为其他晶型、如何确认原料药在基质中被均匀分散、如何控制向熔体中添加原料药的速率并防止原料药团聚、如何确定和控制熔融材料的最佳黏度，以及应采取何种控制措施来确定凝固或冷却程序的完成情况等[17]。

对于灭菌的混悬型注射剂，还建议考虑筛选合适的灭菌条件，在保障无菌水平符合注射剂基本要求的基础上，保证灭菌前后注射剂的关键质量属性符合要求。

2.4 质量研究与控制

建议结合纳米晶药物的具体剂型和给药途径拟定适宜的质控项目。比如，对于混悬型的纳米晶药物，建议对黏度、再分散性、沉降比、含量均匀度等进行考察；对于注射给药的纳米晶药物，建议关注通针性、无菌性能、细菌内毒素控制，并根据纳米晶药物的特性和处方组成，选择适宜的无菌和细菌内毒素检测方法。细菌内毒素检查应关注原料药内部内毒素的检测，同时注意避开干扰，如有色纳米制剂干扰荧光测定、纳米混悬剂干扰浊度测定、纤维素滤器过滤所得的纳米颗粒产生假阳性等[8]。此外，应根据研究情况合理设置如下关键质量属性的质量标准项目和限度。

2.4.1 粒径和粒度分布

粒径和粒度分布与纳米晶药物的溶出或释放行为紧密相关，在原料药和制剂的工艺过程、稳定性放置过程中均应重点关注。粒径及其分布通常采用动态光散射法进行测定，建议结合供试品的性状和溶解性能等选择干法或湿法模式进行检测，并对分散介质、仪器参数（如透光率等）进行筛选，测定结果应能反映药物的实际存在状态和粒径[8]。此外，显微成像技术（如 TEM、SEM 和原子力显微镜）、纳米颗粒跟踪分析系统、小角 X 射线散射和小角中子散射等也可提供纳米晶药物的粒径信息[8]。应注意结合产品特点选择适宜的方法，必要时可考虑使用 2 种互补的分析方法，以克服各方法的局限性。

2.4.2 体外溶出或释放行为

体外溶出或释放行为可在一定程度上预测生物利用度的变化，因此选择合适的溶出度方法、溶出条件、检测方法和可接受标准至关重要。例如，对于粒径较小的纳米晶药物，未溶解的纳米晶药物也可能通过 0.45 μm 的滤膜，使得测定结果偏离真实情况。目前尚无针对纳米晶药物的通用体外溶出或释放评价方法，建议基于产品自身特点选择合理的方法。建立具备良好体内外相关性（如，A 级、多重 C 级）的体外溶出或释放方法难度较大，但最终确定的检查方法至少应能有效区分纳米晶药物在粒径及其分布、晶型等关键质量属性及相关关键工艺参数方面的差异。

2.4.3 晶型

如果纳米晶药物的原料药存在不同晶型，且不同晶型会影响制剂的性能、生物利用度或稳定性等。这种情况下建议对晶型进行研究，并结合原料药、制剂工艺和稳定性的研究情况考虑是否要在制备过程中控制晶型。晶型检查方法一般包括 PXRD、单晶 X 射线衍射、热分析、红外光谱、拉曼光谱等。

2.4.4 ζ 电位

ζ 电位可反映纳米胶体分散体系中粒子之间相互排斥或相互吸引的程度，是衡量纳米胶体分散体系物理稳定性的重要指标，可用来预测所制备的纳米晶体的物理稳定性。有文献[11]报道，当纳米晶体仅靠静电斥力稳定时，ζ 电位的绝对值至少应为 30 mV；若同时结合空间稳定效应，ζ 电位绝对值约为 20 mV 也足以稳定纳米晶体系。ζ 电位的测定结果受分散介质、离子浓度、仪器参数等测定条件的影响，建议选择适当的方法和介质进行研究[8]。

2.4.5 杂质

纳米晶药物的杂质研究建议结合其制备工艺进行考虑。比如，对于湿法介质研磨法制备的纳米晶

药物，由于研磨过程中可能发生研磨材料的磨损，建议关注可能引入的残留物污染，结合研磨材质进行相关杂质的研究，并关注研磨材料的使用次数[5]。又如，对于采用某些自下而上制备方法制备的纳米晶药物，若在制剂工艺过程中使用有机溶剂，也建议对溶剂残留情况进行研究。

2.5 稳定性与包材

建议参考ICH Q1B和《化学药物（原料药和制剂）稳定性研究技术指导原则》开展稳定性研究。除常规的稳定性考察指标外，还建议结合纳米晶药物的剂型特点拟定合理的考察指标。对于纳米晶固体制剂，溶出是较为关键的考察指标；对于纳米晶混悬剂，再分散性、通针性（如适用）、溶出/释放是较为关键的考察指标，且需要考虑贮存过程中可能出现的结块、沉降现象[5]；对于添加抑菌剂的产品，应证明抑菌效力在效期内不因贮存条件而降低，且稳定性末期抑菌效力符合抑菌效力判断标准；对于多剂量包装产品，建议对使用中稳定性进行考察；对于复溶后使用的注射用干混悬剂，建议结合临床使用说明书考察复溶后纳米混悬剂的物理化学稳定性。

综上所述，建议结合产品特点、影响因素试验及常规稳定性研究结果、包材相容性研究结果等确定直接接触药品的包装材料和容器。对于预灌封式注射器，注射针孔径的大小应与药物的粒径相匹配，还应关注组合包装各组件间的密封完整性，如各室活塞与针筒间的密封性[10]。

3 纳米晶药物的案例浅析

3.1 阿瑞匹坦胶囊

该品种为首个在亚洲推出的纳米晶药物固体制剂[18]，用于预防高度或中度呕吐性肿瘤化疗初次或重复治疗过程中出现的急性或迟发性恶心和呕吐。原研品（Emend®）分别于2003年、2006年和2013年在美国、欧洲和我国被批准上市；并且，目前国内已有几家仿制品上市。原研品的FDA报告[19—20]显示，由于阿瑞匹坦原料药几乎不溶于水，早期临床试验时采用较大粒径原料药制备的片剂生物利用度较低，且受食物影响的效应明显。为了提高生物利用度，将其制备为纳米晶胶囊，以增加体内暴露的原料药表面积，结果改善了生物利用度，同时降低了食物效应，更有利于发挥止吐作用。原研品的EMA审评报告[21]显示，该品种先采用湿法介质研磨法制备纳米晶胶体分散溶液，再制备为载药微丸，充填制成终产品。

根据文献[22—24]报道，羟丙纤维素为该产品中的主要稳定剂；内加的SDS可降低黏度而提高工艺效率；蔗糖作为分散剂，要在形成纳米混悬剂后加入，以保证纳米混悬剂在对微晶纤维素小丸包衣载药和干燥过程中维持药物粒径的稳定；外加的微粉化SDS主要起润滑和消除静电的作用。该品种的FDA个药指南[25]中指出，仿制药应进行125 mg规格产品的空腹和餐后生物等效性研究；在125 mg规格产品生物等效的基础上，40和80 mg规格产品可基于与125 mg规格产品的处方比例相似且体外溶出相似而豁免生物等效性研究。

3.2 注射用丹曲林钠

该品种为骨骼肌松弛药，用于恶性高热的治疗以及高危患者恶性高热的预防。其250 mg规格的无菌冻干粉末于2014年以505b(2)途径在美国由FDA批准上市，商品名为Ryanodex®，目前国内尚无仿制药上市。临床使用时，该产品用无菌水复溶制成纳米混悬剂，再快速静脉给药，可提供高浓度的药物递送，并减少给药体积、缩短给药时间[26]。原研品的FDA审评报告[27]显示，其辅料包括甘露醇、聚维酮、聚山梨酯80等，可用氢氧化钠或盐酸调至pH值约10.3；其关键质量属性包括外观、鉴别、含量测定、有关物质、复溶混悬剂的pH值、溶出度、复溶时间、水分、含量均匀度、复溶混悬剂的粒径、外来颗粒物、细菌内毒素、无菌和渗透压。该品种的FDA个药指南草案[28]要求应对至少3批仿制制剂和参比制剂进行对比分析，应包括复溶后的pH值、渗透压和可溶分数；推荐的体外生物等效性研究内容包括药物粒径和粒度分布试验、快速溶出研究和支持性表征研究。其中，粒度分布应基于$d(0.5)$和跨度进行群体生物等效性（population bioequivalence，PBE）统计分析（95%置信上限）。

3.3 帕利哌酮棕榈酸酯注射剂

该品种用于治疗精神分裂症，为采用纳米晶技术制备的长效注射剂，通过在注射位点形成药物储库而发挥长效释放作用[29]。原研品包括1个月给药1次制剂（商品名为Invega Sustenna）、3个月给药1次制剂（商品名为Invega Trinza）和6个月给药1次制剂（商品名为Invega Hafyera），分别于2009年、2015年、2021年在美国被批准上市；前2种剂型分别于2011年、2018年进口至我国。

上述3种制剂均采用湿法介质研磨法制备，使用聚山梨酯20作为稳定剂，并提供不同填充体积和规格的单剂量预灌封注射器[1]。原研品的FDA审评报告[30—31]显示，Invega Sustenna的处方组成包括无菌原料药、聚山梨酯20、PEG 4000、一水枸橼酸、无水磷酸氢二钠、磷酸二氢钠一水合物、氢氧化钠和注射用水。Invega Trinza和Invega Hafyera在上述处方基础上调整了粒径、增加了原料药的浓度，去除了辅料无水磷酸氢二钠，辅料的种类基本一致、用量有所不同。原研品的FDA审评报告[30—31]中，对原料药粒度分布的影响进行了讨论。采用含0.489%聚山梨酯20的0.001 mol/L盐酸考察制剂的体外溶出，可反映原料药粒度分布的细微变化。为避免注射器被堵塞而导致未达治疗剂量，建议对再混悬能力和可注射能力进行考察。该品种1个月给药1次制剂的FDA个药指南草案[32]（2021年8月发布）和3个月给药1次制剂的FDA个药指南草案[33]（2023年5月发布）要求仿制药应进行一项具有药代动力学终点的体内生物等效性研究；在生物等效性研究符合要求的基础上，其他规格可基于处方比例相似且体外溶出相似而豁免生物等效性研究。

4 结语

随着纳米晶技术的发展，已有多个纳米晶药物在国内外获批上市。纳米晶药物可显著改善难溶性药物的溶解度、生物利用度、生物活性、胃肠道黏附能力和延长循环时间，在临床应用上有巨大的潜力。本文介绍了中、美、欧对纳米药物的监管政策及相关药品的上市情况，并结合案例探讨了纳米晶药物的药学研究和评价情况。目前，国内外的药品监管机构尚未针对纳米晶药物形成明确、统一的监管评估方案。尽管纳米晶药物展现了显著的优势，但仍然存在一些亟待解决的问题。例如，并非所有药物都可以形成稳定的纳米晶制剂；药物纳米晶与稳定剂之间的相互作用尚未被完全理解；纳米晶药物在晶型转化、混悬剂内的聚集、纳米特性的表征及表征方法、体外试验是否充分等方面仍然存在质控风险；纳米晶药物的组织刺激、体内机制和生物分布等体内生物学性质的研究仍相对缺乏[34]。未来可从上述方面进一步完善纳米晶药物的研究，逐步建立有针对性的监管和评价方案。

参考文献：

[1] JIA Y C, JIANG Y X, HE Y L, *et al*. Approved nanomedicine against diseases [J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(3): 774.

[2] 王若楠, 袁鹏辉, 杨德智, 等. 纳米晶药物的应用及展望[J]. 医药导报, 2020, **39**(8): 1100-1106.

[3] CHENG Z Y, LIAN Y M, KAMAL Z, *et al*. Nanocrystals technology for pharmaceutical science [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, **24**(21): 2497-2507.

[4] JUNGHANNS J A H, MÜLLER R H. Nanocrystal technology, drug delivery and clinical applications [J]. *Int J Nanomedicine*, 2008, **3**(3): 295-309.

[5] CHEN M L, JOHN M, LEE S L, *et al*. Development considerations for nanocrystal drug products [J]. *AAPS J*, 2017, **19**(3): 642-651.

[6] HE Y, YE Z Y F, LIU X Y, *et al*. Can machine learning predict drug nanocrystals? [J]. *J Control Release*, 2020, **322**: 274-285.

[7] WANG Y, TAN X Y, FAN X Y, *et al*. Current strategies for oral delivery of BCS Ⅳ drug nanocrystals: challenges, solutions and future trends [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2021, **18**(9): 1211-1228.

[8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 纳米药物质量控制研究技术指导原则（试行）[EB/OL]. (2021-08-27)[2023-12-30]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=3e60526d467585dc77d-35445f04bae5c.

[9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学仿制药晶型研究技术指导原则（试行）[EB/OL]. (2022-01-04)

[2023-12-30]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=9c628f356cbaa79302e2d8149c187ec2.

[10] 章俊麟, 许真玉, 代文兵, 等. 阿立哌唑长效注射剂研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(10): 1153-1159.

[11] ZHOU Y Q, DU J, WANG L L, *et al*. Nanocrystals technology for improving bioavailability of poorly soluble drugs: a mini-review[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2017, **17**(1): 18-28.

[12] 岳鹏飞, 王　勇, 万　晶, 等. 固体纳米晶体给药系统构建方法的研究进展[J]. 药学学报, 2012, **47**(9): 1120-1127.

[13] COUILLAUD B M, ESPEAU P, MIGNET N, *et al*. State of the art of pharmaceutical solid forms: from crystal property issues to nanocrystals formulation[J]. *ChemMedChem*, 2019, **14**(1): 8-23.

[14] UEDA K, IWAI T, SUNAZUKA Y, *et al*. Effect of molecular weight of hypromellose on mucin diffusion and oral absorption behavior of fenofibrate nanocrystal[J]. *Int J Pharm*, 2019, **564**: 39-47.

[15] LI J R, WANG Z M, ZHANG H, *et al*. Progress in the development of stabilization strategies for nanocrystal preparations[J]. *Drug Deliv*, 2021, **28**(1): 19-36.

[16] MÖSCHWITZER J P. Drug nanocrystals in the commercial pharmaceutical development process[J]. *Int J Pharm*, 2013, **453**(1): 142-156.

[17] DE WAARD H, FRIJLINK H W, HINRICHS W L J. Bottom-up preparation techniques for nanocrystals of lipophilic drugs[J]. *Pharm Res*, 2011, **28**(5): 1220-1223.

[18] MERISKO-LIVERSIDGE E, LIVERSIDGE G G. Nanosizing for oral and parenteral drug delivery: a perspective on formulating poorly-water soluble compounds using wet media milling technology[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, **63**(6): 427-440.

[19] FDA. Emend: clinical pharmacology biopharmaceutics review(s)[EB/OL]. (2003-03-26)[2023-12-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-549_Emend_biopharmr.pdf.

[20] FDA. Emend: chemistry review(s)[EB/OL]. (2003-03-26)[2023-12-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/21-549_Emend_chemr.pdf.

[21] EMA. Emend[EB/OL]. [2023-12-30]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/emend-ep-ar-scientific-discussion_en.pdf.

[22] OLVER I, SHELUKAR S, THOMPSON K C. Nanomedicines in the treatment of emesis during chemotherapy focus on aprepitant[J]. *Int J Nanomedicine*, 2007, **2**(1): 13-18.

[23] 默沙东有限责任公司. 速激肽受体拮抗剂的药用纳米粒组合物: 中国, 100352443C[P]. 2007-12-05.

[24] MERISKO-LIVERSIDGE E, LIVERSIDGE G G, COOPER E R. Nanosizing: a formulation approach for poorly-water-soluble compounds soluble compounds[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2003, **18**(2): 113-120.

[25] FDA. Guidance on aprepitant[EB/OL]. [2023-12-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Aprepitant_cap_21549_RC10-05.pdf.

[26] FDA. Ryanodex: clinical pharmacology biopharmaceutics review(s)[EB/OL]. (2014-07-22)[2023-12-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205579Orig1s000ClinPharmR.pdf.

[27] FDA. Ryanodex: chemistry review(s)[EB/OL]. (2014-07-22)[2023-12-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/205579Orig1s000ChemR.pdf.

[28] FDA. Draft guidance on dantrolene sodium[EB/OL]. (2022-08)[2023-12-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_205579.pdf.

[29] 司晓菲, 那馨竹, 章俊麟, 等. 棕榈酸帕利哌酮长效注射剂仿制药药学研究探究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, **39**(9): 1359-1363.

[30] FDA. Invega Sustenna: chemistry review(s)[EB/OL]. (2009-07-31)[2023-12-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/022264s000chemr.pdf.

[31] FDA. Invega Trinza: chemistry review(s)[EB/OL]. (2015-05-18)[2023-12-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207946Orig1s000ChemR.pdf.

[32] FDA. Draft guidance on paliperidone palmitate[EB/OL]. [2023-12-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_207946.pdf.

[33] FDA. Draft guidance on paliperidone palmitate[EB/OL]. [2023-12-30]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022264.pdf.

[34] TYNER K M, ZHENG N, CHOI S, *et al*. How has CDER prepared for the nano revolution? A review of risk assessment, regulatory research, and guidance activities[J]. *AAPS J*, 2017, **19**(4): 1071-1083.