综述

纳米晶的制备技术及其在黏膜给药系统中的研究进展

马月琴[1]，李　刚[1]，肖汉扬[1]，岳鹏飞[2]，张增珠[1]*
（1. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇八医院药学科，江西南昌 330000；
2. 江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室，江西南昌 330004）

摘要：纳米晶的制备工艺简单、载药量高、黏附性强，可有效解决水难溶性药物滞留时间短、释放速度慢、生物利用度低等问题，已成为近年来药剂学领域研究的热点。该文就纳米晶的制备技术及其应用于鼻腔、眼部、口腔、皮肤、肺部等黏膜给药系统的研究进展进行综述，以期为难溶性药物纳米晶制剂的研发提供参考依据。

关键词：水难溶性药物；纳米晶；制备技术；黏膜给药；应用
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2023)07-1042-10
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.07.008

Preparation Technology of Nanocrystals and Research Progress in Mucosal Drug Delivery Systems

MA Yueqin[1], LI Gang[1], XIAO Hanyang[1], YUE Pengfei[2], ZHANG Zengzhu[1]*
(*1. Dept. of Pharmaceutics, 908th Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA, Nanchang 330000;*
2. Key Lab. of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004)

ABSTRACT: Owing to simple preparation process, high drug loading capacity and strong adhesion, nanocrystals can effectively solve the problems of short-term retention time, slow release rate and low bioavailability of poorly water-soluble drugs. Therefore, it has become a hot research topic in pharmaceutics in recent years. In this paper, the preparation technologies of nanocrystals and their research progress of applications in mucosal drug delivery systems such as nasal, ocular, oral, skin and pulmonary delivery systems are reviewed, hoping to provide a reference basis for the development of nanocrystal-based dosage forms of poorly soluble drugs.

Key Words: poorly water-soluble drug; nanocrystal; preparation technology; mucosal drug delivery; application

全世界所发现的化学实体中，有40％以上存在溶解度差的问题[1]，而溶解度差、生物利用度低是困扰药物成药性的关键问题之一。药物纳米晶（nanocrystals，NC）系指药物以纳米晶状态高度分散于介质（水）中形成的纳米胶态分散体系[2]。NC粒径小、比表面积大，可显著提高药物的可润湿性、饱和溶解度及溶出速度，增强其与胃肠道生物膜的黏附性，延长黏附时间和滞留时间，提高药物的生物利用度[3—4]。如图1所示，NC作为一种中间制剂技术，被广泛应用于口腔、眼部、直肠、肺部等多种黏膜给药途径，应用前景广泛。鉴于此，本研究主要围绕NC的制备方法及其在不同黏膜给药系统中的应用进展进行综述，期望为NC在黏膜给药系统中的应用提供借鉴与参考。

1　NC的制备方法概述

在适量稳定剂作用下，利用研磨分散或高压均质等技术可使药物颗粒粒径减小到纳米级（1～1 000 nm）。NC的特点是制备工艺简单、载药量高。根据制备原理主要分为：“top-down”“bottom-up”

收稿日期：2022-09-24
作者简介：马月琴(1985—)，女，主管药师，从事药物新剂型与新技术研究。
通信作者：张增珠(1982—)，男，副主任药师，从事药物新剂型与新技术研究。
E-mail：zhang56204@126.com

及二者联用的技术[4]。

1.1 Top-down 技术

该法可用于所有不溶性药物，是指利用机械力使药物粒径减小的方法，包括介质研磨法、高压均质法和激光破碎技术等[4]。

1.1.1 介质碾磨法

依靠药物粒子与碾磨介质（玻璃珠、陶瓷珠）在高速转动下产生的强烈撞击和剪切作用，从而制备 NC[5]。该法操作过程简单，易于产业化，所得 NC 的粒径主要与研磨介质的粒径及用量、研磨时间和速度、药物浓度及稳定剂用量等因素密切相关[6]。戈富城等[7]制备他达拉非纳米晶混悬剂时采用粒径 0.1 mm 氧化锆珠为研磨介质、转速 3 000 r/min、研磨时间 30 min，所得制品粒径为（218.2±1.3）nm，晶型稳定，体外 10 min 溶出率可达到 99%，大鼠体内生物利用度为原料药的 4.01 倍。杨洁仪等[8]通过微型化介质研磨法制备二苯乙烯苷纳米晶混悬剂，以十二烷基硫酸钠（SDS）作稳定剂且药物与稳定剂用量比为 3 ∶ 1，制备时氧化锆珠体积为 1.1 mL、研磨转速为 1 300 r/min、研磨时间为 3.5 h，所得制品平均粒径为（275.4±18.8）nm，理化性质稳定，药物溶解度较高。

1.1.2 高压均质法

照工作原理可分为微射流法和活塞 - 裂隙均质法[9]。前法是指药物混悬剂在高压、高速条件下通过均质室，由于运动方向突然改变而产生空穴、撞击和剪切效应，达到减小粒径的目的。但该法需循环多次，生产效率不高，且不适合硬度较大的药物。后法是指将经微粉化预处理的难溶性药物先制成混悬液粗品，再经高压均质机的高压作用高速通过均化阀狭缝，产生空化作用和剪切力来使颗粒粒径减小。文献[10]报道，通过控制高压均质循环数次可

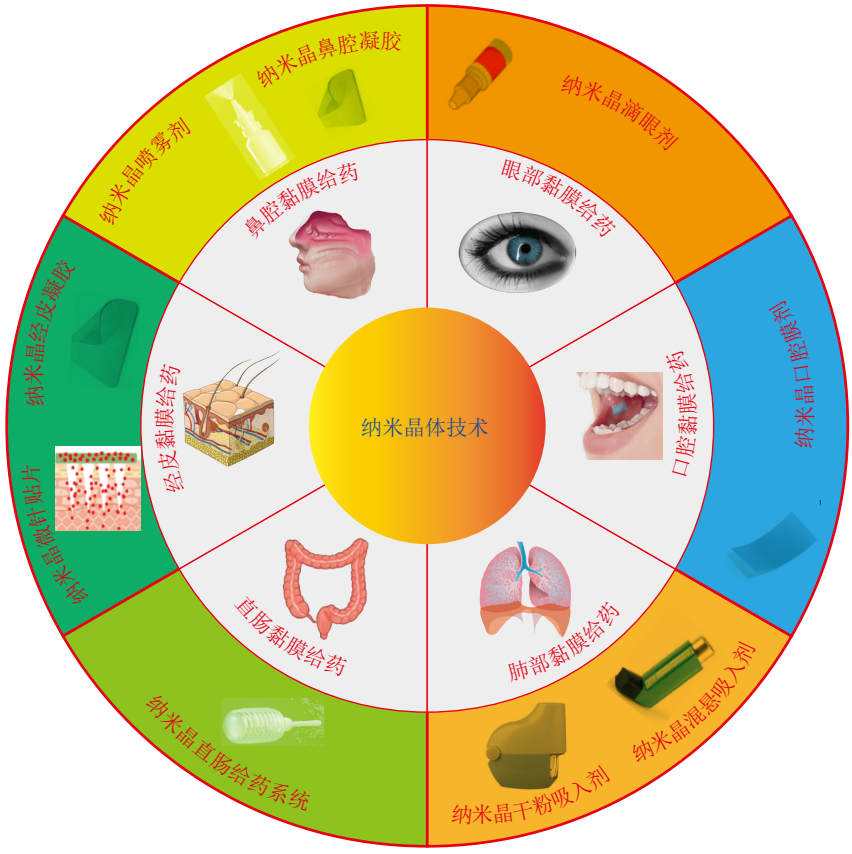


图 1 基于纳米晶的黏膜给药系统分类

Fig.1 Classification of Nanocrystals-based Mucosal Drug Delivery Systems

精准控制 NC 的粒径。

高压均质法制备的 NC 稳定性高、平均粒径较小，适用于水难溶性药物[4]。研究[11]表明，药物粒径减小的效果主要与药物本身硬度、初始粒径、温度、均质循环次数、均质压力等有关。房伟等[12]采用高压均质法制备松萝酸纳米晶混悬剂，使用的稳定剂（泊洛沙姆 188）用量为 100 mg，均质压力为 80 MPa，均质次数为 12 次。该制品平均粒径为 185.19 nm，多分散性指数（PDI）为 0.089，ζ 电位为 －34.08 mV，溶解度为 92.47 μg/mL，60 min 溶出率为 90.46%。大鼠体内药动学研究表明，与原料药、物理混合物比较，该混悬剂的 t_{max} 显著缩短（P<0.01），$t_{1/2}$ 显著延长（P <0.01），而 c_{max}、$AUC_{0\to t}$、$AUC_{0\to\infty}$ 则显著升高（P<0.01），口服生物利用度提高至 3.09 倍。张领等[13]将 SDS 和聚乙烯基己内酰胺 - 聚乙酸乙烯酯 - 聚乙二醇接枝共聚物（Soluplus）组成复合稳定剂，且使药物、SDS 和 Soluplus 质量比为 60 ∶ 1 ∶ 9，采用高压均质法制备了水飞蓟宾纳米混悬剂，再进一步加入 6% 蔗糖和 1% 甘露醇为冻干保护剂，冷冻干燥后粒径为 409.3 nm、PDI 为 0.332，分布均匀且冻干前后粒径变化小。在 0.5% SDS 的水溶液中，该制品、物理混合物、原料药的 2 h 溶出率分别为 61.8%、31.9%、26.5%，可见纳米混悬剂的溶出度明显增加。

1.1.3 激光破碎技术

该技术系依靠辐照产生的高强度能量，使微粒破碎成纳米颗粒，但易导致药物晶体受到破坏[14]。所得颗粒的粒径主要受激光功率、悬浮液体积和辐照处理时间等因素影响[15]。TAGAMI 等[16]使用飞秒激光消融法制备姜黄素 NC，并考察了激光强度、激光扫描速度等因素对粒径的影响，结果显示以 300 mm/s 的扫描速度制得的姜黄素 NC 平均粒径为 503 nm，粒径稳定性高，且该制品由于高效的细胞内摄取而对神经胶质瘤细胞表现出较强的抑制作用。

1.2 Bottom-up 技术

指先将药物溶解在溶剂中，然后加至非溶剂中，使药物过饱和而析晶的方法，主要包括超临界流体法、微量沉淀法、乳化法等。

1.2.1 超临界流体法

将药物溶解在超临界流体（如 CO_2）中，使其通过孔径微小的喷嘴减压雾化，从而在瞬间形成超细微粒。该法主要分为超临界流体快速膨胀（RESS）[17]和超临界反溶剂（SAS）[18]技术。RESS 技术的主要影响因素为药物浓度、超临界流体压力及预膨胀室温度；而 SAS 技术主要为药液雾化效率、液滴与超临界流体的混合程度等，一般适用于不溶于超临界 CO_2 流体的药物。

超临界流体法可制得纯度高且无有机溶剂残留的 NC，但由于大多药物在超临界流体中的溶解度很小，因此利用率不高。KESHMIRI 等[19]用 RESS 法制备丙酸氯倍他索纳米晶，所得制品的粒径大小随溶液中药物浓度和预膨胀温度的增加而增加，较高的提取压力可导致较小颗粒的形成。ZHANG 等[20]用 SAS 技术制备了粒径为（562.5±56.0）nm 的芹菜素纳米晶（Ap-NC），体外溶出试验（以含 0.5% Tween-80 的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液为溶出介质）结果显示原料药粗粉在 120 min 内仅溶出 40%，而 Ap-NC 在 20 min 内约溶出 90%以上。大鼠体内药动学结果表明，Ap-NC 的 c_{max} 和 AUC 相较于原料药粗粉分别提高了 3.6 与 3.4 倍，生物利用度显著提高。

1.2.2 微量沉淀法

将溶有难溶性药物的良溶剂溶液加至可混溶的不良溶剂中，通过控制析晶条件也可制备 NC。该法的优点是不需要昂贵设备，主要影响因素有稳定剂种类及浓度、有机溶剂种类、反溶剂与溶剂的体积比、药物浓度、温度等。于世龙[21]采用微量超声沉淀法制备芹菜素纳米晶混悬剂，并证明其在磷酸盐缓冲液（pH 7.4）中 72 h 累积释放率达到 80%；大鼠体内药动学结果表明，与芹菜素粗混悬液相比，其 $AUC_{0\to\infty}$ 增加了 7.14 倍，$MRT_{0\to\infty}$ 增加 6.15 倍，c_{max} 增加 17.78 倍，提示该制品相对生物利用度明显提高，显著改善了药物的口服吸收。

1.2.3 乳化法

该法中影响药物粒径的因素有乳化剂的种类和

浓度、相比等处方参数及搅拌速度、蒸发速度、乳化温度等工艺条件等[9]。黄文海[22]采用乳化法联合冷冻干燥技术制备黄体酮纳米晶注射液。以二氯甲烷为油相、0.2% Tween-80 为乳化剂、5%正丁醇为助乳化剂、5 mg/mL 聚乙烯吡咯烷酮（PVP）为助悬剂、油 - 水相体积比为 1 ∶ 10、药物与助悬剂的质量浓度比为 1 ∶ 1，制得的黄体酮纳米晶注射液粒径约 700 nm，晶型稳定且与原料药一致。该制品在 4 ℃条件下贮存 3 个月，仍能保持良好分散性。体外溶出试验（以含 0.1% SDS 的磷酸盐缓冲液为溶出介质，pH 7.4）结果显示，黄体酮纳米晶注射液的溶出速度较原料药明显增加，在 5 min 内溶出超过 94%。而大鼠体内药动学研究表明，黄体酮纳米晶注射液的 t_{max} 为（0.50±0.39）h，显著短于市售黄体酮油注射剂，c_{max} 和 $AUC_{0\to\infty}$ 分别为（93.35±28.28）μg/L 和（314.66±36.38）μg·L^{-1}·h，是市售黄体酮油注射剂的 3.76 和 1.85 倍。

1.3 联用技术

主要是将“top-down”与“bottom-up”技术结合，以克服单一技术制备效率差或制备过程药物 NC 稳定性差的问题[4]。

1.3.1 沉淀 - 高压均质法

该法先通过沉淀法制备较小粒径的药物晶体，然后通过高剪切力进一步破碎粒子，以控制晶体生长、避免上述粒子聚集，并克服晶体粒子粒度分布不均匀的问题[23]。刘勇华等[24]采用沉淀 - 高压均质法制备异甘草素纳米晶混悬剂，优化处方工艺为：药物与复合稳定剂［由 PVP K30 和泊洛沙姆 188（质量比 1 ∶ 1）组成］的质量比 1 ∶ 3，均质压力 100 MPa，均质次数 12 次。所得制品平均粒径为（163.5±6.8）nm，PDI 为 0.109±0.120，ζ 电位为（－34.1±2.6）mV，载药量为（24.36±0.83）%，在 1.5% SDS 介质中 45 min 的溶出率为 90.37%。与原料药、物理混合物比较，纳米混悬剂在大鼠体内的 t_{max} 缩短（P<0.01），c_{max}、$AUC_{0\to t}$、$AUC_{0\to\infty}$ 升高（P<0.01），相对生物利用度增加至 3.04 倍。王建筑等[25]采用高压均质 - 溶剂沉淀法制备柚皮素白蛋白纳米晶混悬剂，优化工艺参数为：均质压力 70 MPa，均质时间 7 min，油 - 水相体积比为 1 ∶ 10，白蛋白与药物比例为 500 ∶ 10。所得制品粒径为 241.3 nm，PDI 为 0.197；体外释放试验中显示出的溶出速度比原料药混悬液快。

1.3.2 介质研磨 - 高压均质技术

采用先经介质研磨预处理得粗混悬液，然后经高压均质的方法制备纳米晶混悬剂，可减小均质压力，同时提高均质效率及 NC 的稳定性[26]；反之亦然。MARTENA 等[27]运用此技术制备麦角溴烟酯纳米晶混悬剂。单用高压均质技术时，在 150 MPa 经过 30 个循环，制品粒径为（688±55）nm，PDI 为 0.16±0.08；仅利用介质研磨技术需 2 h 才能使颗粒粒径降至 200 nm 左右；先运用高压均质技术，再进行介质研磨，结果显示研磨 45 min 的制品粒径即可达到（260±13）nm，PDI 为 0.30±0.06，可见运用联用技术能显著提高麦角溴烟酯纳米晶混悬剂的生产效率。

1.3.3 反溶剂沉淀 - 超声法

反溶剂沉淀 - 超声法系指将药物与良溶剂混合配成有机相，再配制聚乙烯醇（PVA）水相，通过滤膜过滤后，在搅拌下将有机相快速注入预冷的水相中，冰水浴条件下超声处理即可得纳米晶混悬剂。而药物浓度、温度、超声功率与时间都对粒径大小有重要影响。黄雅兰等[28]通过该法制备的叶黄素纳米晶混悬剂的平均粒径为（102.80±10.50）nm，PDI 为 0.141±0.023。体外表征结果显示，制品结晶度显著降低，主要以无定形存在；叶黄素在水中的表观溶解度从（6.35±0.97）μg/mL 增至（189.36±5.71）μg/mL。大鼠体内药物动力学试验结果表明，该制品的 c_{max} 和 $AUC_{0\to24\,h}$ 比叶黄素粗混悬液分别高 17.69 和 4.49 倍。XIA 等[29]等采用该法制备尼群地平纳米混悬剂，并以粒径为评价指标，优化工艺参数。结果表明，在 PVA 浓度 0.15%、有机相中尼群地平质量浓度 30 mg/mL、沉淀温度 3 ℃、超声功率 400 W 和超声时间 15 min 的条件下，制得的纳米晶混悬剂平均粒径和 ζ 电位分别为 209 nm 和 －13.9 mV，体外溶出度也获得显著改善。

2 纳米晶技术在黏膜给药系统中应用的研究进展

黏膜给药是运用合适的载体使药物与人体的一些黏膜表面（如口腔黏膜、鼻黏膜、呼吸道黏膜、

直肠黏膜、阴道黏膜等）紧密接触，使药物经黏膜吸收，可避开肝首过效应与胃肠道的降解作用，发挥药物的局部或全身作用[30]。作为一种制剂中间技术，NC 被广泛应用于口腔、鼻腔、眼部等多种黏膜给药系统（表 1），由于具有载药量高、比表面积大、黏附性强等特点，可延长药物在黏膜上的滞留时间，从而提高药物的生物利用度。

2.1 皮肤黏膜给药

经皮给药可发挥局部或全身治疗作用，并可克服胃肠道的酸、碱或酶解破坏，绕过肝脏的首过效应而提高药物的生物利用度[48]。然而皮肤黏膜外层的角质层可抵抗大部分药物分子通过，成为经皮给药系统的重大障碍。药物 NC 凭借巨大表面积，可增强与皮肤黏膜的黏附、延长滞留时间等，从而更好地促进渗透[49]。

WEI 等[31]通过高压均质法制备了黄芩苷纳米晶（BCN-NC）混悬剂，粒径大小（189.21±0.36）nm，以透明质酸为凝胶基质制备了 BCA-NC-gels。结果表明，BCA-NC 均匀分散于透明质酸的凝胶网络结构中，不会发生聚集。制品中 BCA 的皮肤渗透提

表 1　基于纳米晶制剂的不同给药途径、制备工艺与效果的研究实例

Tab.1　Research Cases of Nanocrystal-based Preparations with Different Administration Routes, Preparation Processes and Efficacies

黏膜给药途径	药物与剂型	制备方法	稳定剂	颗粒粒径/nm	给药效果
皮肤黏膜给药	黄芩苷纳米晶凝胶（BCA-NC-gels）[31]	高压均质法	维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯（TPGS）	189.21±0.36	与含黄芩苷的普通凝胶相比，BCA-NC-gels 透皮速率提高约 20 倍
	普拉克索纳米晶凝胶[32]	介质研磨法	PVP K30	352.07±21.29	与粗混悬液相比，透皮率提高约 2.21 倍、达峰浓度提高 1.58 倍、$AUC_{0\to72\,h}$ 提高 1.77 倍
	硝酸咪康唑真皮纳米晶混悬剂[33]	介质研磨法	泊洛沙姆 407 和 Tween-80	388	与市售产品相比，该制品中药物渗透率增加至 3.3%～6.2%、渗透深度增加至 5 ～ 10 μm，抑菌圈范围增加 0.5 cm
鼻黏膜给药	去氢骆驼蓬碱纳米晶（HAR-NC）的脱乙酰结冷胶原位凝胶[34]	高压均质法-喷雾干燥法	TPGS	179.21±0.01	与 HAR-NC 口服给药相比，HAR-NC 原位凝胶鼻腔给药后生物利用度提高 25 倍，脑内药物的 MRT 提高了近 5 倍
	灯盏花素纳米晶鼻腔凝胶[35]	高压均质法	Tween-80	527	能增强对大脑、小脑和嗅球的靶向效率
	白藜芦醇纳米晶鼻腔原位凝胶[36]	溶剂-反溶剂沉淀法	PVP K17	145.00±6.56	该原位凝胶经鼻给药后，脑组织中的 $AUC_{0\to8\,h}$ 增加 2.88 倍，脑靶向率为 458.2%，药物的靶向作用增强
眼部给药	黄芩苷纳米晶（Bcn-NC）眼部原位凝胶[37]	沉淀法	卵磷脂	258.6±21.0	Bcn-NC 原位凝胶给药 35 min 后仍可检出荧光，480 min 累积透过率增加至 82%
	姜黄素纳米晶（Cur-NC）凝胶[38]	高压均质法	*N*-三甲基壳聚糖（TMC）	311.10±12.40	Cur-NC 凝胶可延缓晶状体浑浊，体外累积释放率提高 18.3 倍
	莫西沙星纳米晶（Mxf-NC）混悬剂[39]	溶剂挥发法	聚乳酸	164.80 ±08.19	Mxf-NC 累积释放量增加至（99.17±0.42）%，角膜透过率为（4.79±0.01）%
口腔黏膜给药	叶黄素纳米晶（Lut-NC）[40]	反溶剂沉淀-超声法	大豆磷脂酰胆碱（SPC）	110.70±11.20	相较于叶黄素粗粉，Lut-NC 溶解度提高 29.6 倍，c_{max} 提高 3.24 倍，$AUC_{0\to24\,h}$ 提高 2.28 倍
	齐拉西酮纳米晶（Zip-NC）口溶膜[41]	介质研磨法	羟丙甲纤维素（HPMC）和 SDS	267.40±24.70	Zip-NC 口溶膜柔韧性增强，溶出速率加快，10 min 内药物快速溶出，30 s 完全崩解
	阿立哌唑纳米晶混悬剂口溶膜[42]	反溶剂沉淀法	羟丙纤维素（HPC）	156.30±12.50	5 min 药物溶出率达到 90%以上
直肠黏膜给药	布地奈德纳米晶混悬剂[43]	介质研磨法	泊洛沙姆 188	225	能增强对结肠黏液和溃疡结肠组织的穿透，减轻肠炎的微观症状
	黄芩苷-小檗碱复合物纳米晶[44]	溶剂法联合高压均质法	泊洛沙姆 188	225.10±9.12	在十二指肠、空肠、回肠、结肠的有效渗透系数（P_{eff}）均显著提高
	氟苯尼考纳米晶（FF-NC）[45]	介质研磨法	HPMC、SDS	265.80±18	在十二指肠、空肠和回肠渗透率分别是原料药组的 1.59、1.17 及 7.0 倍
肺黏膜给药	伊曲康唑纳米晶吸入剂[46]	介质研磨法	Tween-80	200	肺组织中的药物浓度增加至 21 μg/g，24 h 后为 14.3 μg/g，药物作用高效、持久
	Cur-NC肺吸入微粒[47]	高压均质技术	TPGS	119.10±2.12	肺部给药后药物生物利用度达到（2 413.18±432.41）$\mu g\cdot L^{-1}\cdot h$

高了约 20 倍，显著改善了 BCA 的皮肤黏膜渗透性能。唐开锋等 [50] 采用高剪切 - 高压均质法制备吴茱萸次碱（Rut）纳米混悬剂。加入泊洛沙姆 188（0.5 g）和 Tween-80（1.0 g）为稳定剂时，制品粒径为（211.66±1.06）nm。体外透皮试验结果表明，Rut 纳米混悬凝胶（Rut-nanogel）的 24 h 累积透过量和透皮速率分别是 Rut 微米混悬凝胶（Rut-microgel）的 1.62 和 2.13 倍，透皮时滞较 Rut-microgel 缩短 6.24 min；而 Rut-microgel 的皮肤滞留量是 Rut-nanogel 的 2.16 倍。上述结果表明，粒径减小可促进 Rut 透皮吸收、增大透过量、缩短透过时滞。

2.2 鼻黏膜给药

鼻黏膜给药适用于在胃肠道中易被破坏、口服难以吸收且剂量相对较小的药物 [51]。由于鼻黏膜下血管丰富，药物吸收迅速，药物经鼻黏膜吸收后可直接进入体循环，绕开血脑屏障向脑内直接递送药物。然而，鼻腔给药有限的剂量、鼻黏膜纤毛清除，以及制剂对鼻黏膜组织和纤毛造成的毒性等，是鼻黏膜给药应用中要解决的关键问题 [52]。NC 凭借较高的载药能力、较强的黏附性及低黏膜毒性等优势，可改善难溶性药物鼻腔给药的生物利用度 [53]。

HUANG 等 [34] 采用高压均质法制备去氢骆驼蓬碱纳米晶（HAR-NC）鼻腔原位凝胶，并考察其与等剂量 HAR-NC 尾静脉注射给药和灌胃给药后大鼠的体内药动学行为。结果显示，HAR-NC 凝胶经鼻给药后，脑部的绝对生物利用度为 49.86%，是 HAR-NC 口服给药生物利用度的 25 倍；与静脉给药相比，HAR-NC 凝胶经鼻给药后脑内药物的 MRT 提高了近 5 倍。CHEN 等 [35] 以 Tween-80 为稳定剂，运用高压均质法制备了灯盏花素纳米晶混悬剂，粒径大小 527 nm，以脱乙酰结冷胶为凝胶基质材料制备了灯盏花素纳米晶鼻腔凝胶。药动学研究结果表明，该凝胶鼻腔给药后的绝对生物利用度约为 57.12%，在大脑、小脑和嗅球的药物靶向效率分别为 4 006、999 和 3 290，显著改善了灯盏花素鼻腔给药的递送效率。

2.3 眼部给药

由于眼组织的高敏感性，难溶性药物眼部给药时应避免有机溶剂和极端 pH 值 [54]。同时，由于角膜上皮的低通透性、血 - 眼屏障的阻碍，致使只有 1% 甚至更少剂量的药物能通过角膜转运进入眼内，造成眼部药物的生物利用度低 [55]。奈帕芬胺眼用混悬剂（Ilevro®）是 2012 年美国 FDA 批准上市的一种纳米晶滴眼液，用于治疗白内障手术引起的眼部疼痛和炎症，具有渗透力强、不良反应小等优点 [56]。将药物制成 NC 能够增加黏膜的黏附性，改善药物保留率和角膜通透性，从而增加眼部药物吸收 [57]。李翔等 [38] 用高压均质法制备姜黄素纳米晶（Cur-NS）混悬剂，随后用以制备凝胶（Cur-NS-gel）。体外试验表明，该凝胶的黏度提高至（802±15.9）mPa·s，6 h 内累积释放率为原料药混悬液的 18.3 倍，但有明显的时滞现象。体内药效学研究表明，Cur-NS-gel 可延缓大鼠晶状体浑浊的进展，提高大鼠硒性白内障的治疗效果。

2.4 口腔黏膜给药

口腔黏膜给药可规避传统口服途径存在的胃肠道代谢、肝脏首过、酶降解和酸降解等缺点，发挥全身与局部药效，患者依从性好。然而，由于口腔黏膜吸收面积小、口腔黏膜屏障以及唾液清除等因素，导致药物在口腔内的停留时间短 [58]。而 NC 因较强的黏附性，可大大增加药物的停留时间，后续再制成口腔凝胶、口溶膜等剂型，可大幅增加药物口腔黏膜给药的吸收率。

雒翠霞 [41] 通过介质研磨法制备了齐拉西酮纳米晶混悬剂，再进一步制成口溶膜。所得制品崩解时间为 29 s，耐折度为 242 次，在含 2% SDS 的磷酸盐缓冲液（pH 7.5）中，5 min 内可溶出 90% 以上药物，10 min 时药物完全溶出；而原料药的口溶膜 60 min 时溶出率才达 82%，表明制成 NC 可显著提高药物溶出速率。沈英等 [42] 利用反溶剂沉淀法制备阿立哌唑纳米晶混悬剂［平均粒径为（156.3±12.5）nm］，然后采用溶剂浇铸法制成口溶膜，其中稳定剂（HPMC）和药物质量比为 1 ∶ 5。体外溶出结果表明，阿立哌唑原料药 60 min 时溶出率仅约 40%，而阿立哌唑纳米晶混悬剂及其口溶膜中的药物溶出速率均较快，5 min 时溶出率均已达

到 90%以上。

2.5 直肠黏膜给药

直肠黏膜给药可发挥局部或全身治疗作用，避免肝首过效应，防止胃酸及酶对药物的破坏，并能减少药物对胃的刺激性 [59]，特别适用于不能口服的药物，以及服药依从性差的儿童、老年等患者 [60]。

方宇奇 [45] 采用微型化介质研磨法制备氟苯尼考纳米晶（FF-NC），再采用喷雾干燥进行固化。体外试验表明，固化前后的药物含量、粒径及 1 h 溶出速率等均未发生明显变化。体外抑菌试验结果表明，FF-NC 对大肠埃希菌（EC）及金黄色葡萄球菌的最小抑菌浓度（MIC）分别为原料药的 77.5%、80.0%，最低杀菌浓度（MBC）与原料药相当，抑菌圈直径约为原料药的 4 倍。采用单向灌流模型考察了原料药及 FF-NC 在小肠部位的吸收特性，结果 FF-NC 在十二指肠、空肠和回肠的吸收常数分别为原料药的 2.28、1.25、10.1 倍；渗透率分别为原料药的 1.59、1.17、7.0 倍。FF-NC 在小肠各段的吸收程度均高于原料药，且主要提升了回肠部位的药物吸收。刘羿廷等 [44] 采用溶剂法结合高压均质法制得了晶体呈圆柱状的黄芩苷 - 小檗碱复合物纳米晶，粒径为 (225.10±9.12) nm。在十二指肠、空肠、回肠、结肠 4 个肠段的在体单向肠灌流试验结果表明，纳米晶中黄芩苷的有效渗透系数（P_{eff}）分别是物理混合物组的 2.99、2.00、2.66、5.58 倍；纳米晶中小檗碱的 P_{eff} 分别是物理混合物组的 1.25、1.18、1.53、1.80 倍。由此可见，复合物的 NC 能显著增加黄芩苷和小檗碱在大鼠肠道的吸收。

2.6 肺黏膜给药

肺黏膜为药物的肺部给药与全身给药提供了有效的途径。肺泡黏膜的单层上皮屏障较薄、通透性高，肺部吸收表面积大，因此药物吸收速度快；并且肺部给药也无肝首过效应，局部酶活性较低，可避免药物口服时的酸碱破坏和降解作用。然而，肺巨噬细胞的吞噬与肺黏液清除是阻碍药物肺部吸收的天然屏障。NC 凭借稳定性高、黏附性好、黏膜表面滞留时间长等特点，为难溶性药物肺吸入给药提供了新的载体，可再继续制备成其他剂型如纳米晶气雾剂、纳米晶肺吸入干粉等 [61]。

LIU 等 [62] 采用湿球磨法制备了超细布地奈德 NC，并采用喷雾干燥法将其负载到透明质酸微粒中，从而制得载布地奈德 NC 的可吸入透明质酸微粒。大鼠肺部给药的药动学试验结果表明，布地奈德 NC 及基于其的透明质酸微粒给药后，$AUC_{0\rightarrow 24\ h}$ 分别为 (0.54±0.37) 和 (2.85±1.57) μg·h·mL^{-1}，可见微粒制剂的药物生物利用度得到显著提高。推测是透明质酸进一步增强了黏液黏附能力，使其中的布地奈德在猪气管表面滞留时间更长 [清除率为 (167.62±68.34) mL·h^{-1}·g^{-1}，远小于布地奈德 NC (1 184.34±725.09) mL·h^{-1}·g^{-1}]。

3 总结与展望

凭借纳米尺寸效应，NC 可显著改善药物的饱和溶解度和体外溶出度，增大与黏膜的接触面积，从而大大提高难溶性药物的生物利用度，被广泛应用于口腔、眼部、直肠、肺部等多种黏膜给药系统，成为近年来纳米制剂研究的热点之一。

NC 技术发展至今已有 30 余年，全球已批准上市了 23 个产品，且有 20 余个品种正处于临床试验阶段，涵盖口服、眼部、注射、肺吸入等给药途径，其中奈帕芬胺混悬液是目前唯一上市的眼部给药 NC 产品，充分表明了 NC 技术产业化的可行性与应用前景。

然而，NC 技术也存在一些问题亟待深入研究。例如，需要进一步加强 NC 制备方法的研究，研发制备 NC 的相关设备，提高 NC 的生产效率与稳定性，降低生产成本；建立符合 NC 黏膜给药特点的体内外评价相关模型，开展 NC 黏膜刺激性等安全性评价研究，增强 NC 在体内的可控性与安全性，这对 NC 黏膜给药制剂的创新发展与转化应用具有重要的意义。

参考文献：

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

[2] LIU Y, ZHAO J, WANG L, *et al*. Nanocrystals technology

for transdermal delivery of water-insoluble drugs [J]. *Curr Drug Deliv*, 2018, **15**(9): 1221-1229.

[3] 谢元彪, 许俊男, 陈颖翀, 等. 纳米晶体技术在难溶性药物中的应用进展与思考[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, **18**(10): 1788-1793.

[4] 岳鹏飞, 刘 阳, 谢 锦, 等. 药物纳米晶体制备技术30年发展回顾与展望[J]. 药学学报, 2018, **53**(4): 529-537.

[5] LU Y, LI Y, WU W. Injected nanocrystals for targeted drug delivery [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, **6**(2): 106-113.

[6] 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.

[7] 戈富城, 罗丹冬, 章秀冰, 等. 介质研磨法制备他达拉非纳米混悬液研究[J]. 中国医院药学杂志, 2022, **42**(11): 1121-1125.

[8] 杨洁仪, 陆佳余, 杜启帆, 等. 中药防脱纳米混悬剂的制备及其质量控制研究[J]. 时珍国医国药, 2022, **33**(4): 881-884.

[9] DOUROUMIS D, FAHR A. Nano- and micro-particulate formulations of poorly water-soluble drugs by using a novel optimized technique [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, **63**(2): 173-175.

[10] ZHANG J, WU L, CHAN H K, *et al*. Formation, characterization, and fate of inhaled drug nanoparticles [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, **63**(6): 441-455.

[11] KECK C M, MÜLLER R H. Drug nanocrystals of poorly soluble drugs produced by high pressure homogenisation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, **62**(1): 3-16.

[12] 房 伟, 王奎鹏, 韩德恩. 松萝酸纳米混悬剂制备及其体内药动学研究[J]. 中成药, 2022, **44**(3): 689-694.

[13] 张 领, 程佳慧, 常金花, 等. 水飞蓟宾纳米混悬剂的制备与体外评价[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(2): 233-239.

[14] BARCIKOWSKI S, DEVESA F, MOLDENHAUER K. Impact and structure of literature on nanoparticle generation by laser ablation in liquids [J]. *J Nanopart Res*, 2009, **11**(8): 1883-1893.

[15] WAGENER P, BARCIKOWSKI S. Laser fragmentation of organic microparticles into colloidal nanoparticles in a free liquid jet [J]. *Appl Phys A*, 2010, **101**: 435-439.

[16] TAGAMI T, IMAO Y, ITO S, *et al*. Simple and effective preparation of nano-pulverized curcumin by femtosecond laser ablation and the cytotoxic effect on C6 rat glioma cells *in vitro* [J]. *Int J Pharm*, 2014, **468**(1/2): 91-96.

[17] 张忠义, 李红磊, 雷正杰. RESS技术在制备药物微粒中的应用[J]. 中国中药杂志, 2006, **31**(23): 1933-1936.

[18] PASQUALI I, BETTINI R, GIORDANO F. Supercritical fluid technologies: an innovative approach for manipulating the solid-state of pharmaceuticals [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, **60**(3): 399-410.

[19] KESHMIRI K, VATANARA A, TAVAKOLI O, *et al*. Production of ultrafine clobetasol propionate via rapid expansion of supercritical solution (RESS): full factorial approach [J]. *J Supercrit Fluid*, 2015, **101**: 176-183.

[20] ZHANG J, HUANG Y, LIU D, *et al*. Preparation of apigenin nanocrystals using supercritical antisolvent process for dissolution and bioavailability enhancement [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, **48**(4/5): 740-747.

[21] 于世龙. 芹菜素纳米混悬剂的制备及药物动力学研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学硕士学位论文, 2015.

[22] 黄文海. 黄体酮纳米晶注射液的制备及评价[D]. 广州: 广州中医药大学硕士学位论文, 2018.

[23] 刘 阳, 谢 锦, 许俊男, 等. 药物固体纳米晶体稳定性关键影响因素的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2018, **49**(8): 1073-1082.

[24] 刘勇华, 张留超, 郭晓娜. 异甘草素纳米混悬剂的制备及其体内药动学研究[J]. 中成药, 2022, **44**(5): 1379-1385.

[25] 王建筑, 鞠晓月. 柚皮素纳米混悬剂的制备及表征[J]. 中国医院药学杂志, 2020, **40**(11): 1212-1227.

[26] SALAZAR J, MÜLLER R H, MÖSCHWITZER J P. Performance comparison of two novel combinative particle-size-reduction technologies [J]. *J Pharm Sci*, 2013, **102**(5): 1636-1649.

[27] MARTENA V, SHEGOKAR R, DI MARTINO P, *et al*. Effect of four different size reduction methods on the particle size, solubility enhancement and physical stability of nicergoline nanocrystals [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, **40**(9): 1199-1205.

[28] 黄雅兰, 王佳辉, 陈 麟, 等. 反溶剂超声法制备叶黄素纳米晶体及体内外评价[J]. 西北药学杂志, 2021, **36**(6): 946-951.

[29] XIA D, QUAN P, PIAO H, *et al*. Preparation of stable nitrendipine nanosuspensions using the precipitation-ultrasonication method for enhancement of dissolution and oral bioavailability [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2010, **40**(4): 325-334.

[30] AHIRE E, THAKKAR S, DARSHANWAD M, *et al*. Parenteral nanosuspensions: a brief review from solubility enhancement to more novel and specific applications [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, **8**(5): 733-755.

[31] WEI S, XIE J, LUO Y, *et al*. Hyaluronic acid based nanocrystals hydrogels for enhanced topical delivery of drug: a case study [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, **202**: 64-71.

[32] LI Y, WANG D, LU S, *et al*. Pramipexole nanocrystals for transdermal permeation: characterization and its enhancement micro-mechanism [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, **124**: 80-88.

[33] PYO S M, HESPELER D, KECK C M, *et al*. Dermal miconazole nitrate nanocrystals – formulation development, increased antifungal efficacy & skin penetration [J]. *Int J Pharm*, 2017, **531**(1): 350-359.

[34] HUANG G, XIE J, SHUAI S, *et al*. Nose-to-brain delivery of drug nanocrystals by using Ca^{2+} responsive deacetylated gellan gum based *in situ*-nanogel [J]. *Int J Pharm*, 2021, **594**: 120182.

[35] CHEN Y, LIU Y, XIE J, *et al*. Nose-to-brain delivery by nanosuspensions-based *in situ* gel for breviscapine [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, **15**: 10435-10451.

[36] 郝吉福. 白藜芦醇纳米混悬剂改善口服生物利用度及经鼻脑靶向递药系统研究[D]. 济南: 山东大学博士学位论文, 2015.

[37] 张秋菊. 黄芩苷纳米结晶眼用原位凝胶的制备与评价[D]. 银川: 宁夏医科大学硕士学位论文, 2014.

[38] 李　翔, 刘亚丽, 张　鹏, 等. 姜黄素眼用纳米混悬凝胶剂对大鼠硒性白内障的治疗作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, **23**(22): 9-13.

[39] MUDGIL M, PAWAR P K. Preparation and *in vitro*/*ex vivo* evaluation of moxifloxacin-loaded plga nanosuspensions for ophthalmic application [J]. *Sci Pharm*, 2013, **81**(2): 591-606.

[40] CHANG D, MA Y, CAO G, *et al*. Improved oral bioavailability for lutein by nanocrystal technology: formulation development, *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, **46**(5): 1018-1024.

[41] 雒翠霞. 齐拉西酮纳米混悬剂口溶膜的制备与体外溶出度的研究[J]. 华西药学杂志, 2019, **34**(5): 468-474.

[42] 沈　英, 黄雅菲, 俞　平, 等. 阿立哌唑纳米混悬剂口溶膜的制备与质量评价[J]. 西北药学杂志, 2020, **35**(4): 549-553.

[43] DATE A A, HALPERT G, BABU T, *et al*. Mucus-penetrating budesonide nanosuspension enema for local treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Biomaterials*, 2018, **185**: 97-105.

[44] 刘羿廷, 马旭彤, 王继林, 等. 黄芩苷-小檗碱复合物纳米晶的制备和在体肠吸收评价[J]. 天津中医药大学学报, 2022, **41**(1): 102-107.

[45] 方宇奇. 氟苯尼考纳米晶的制备及体内外研究[D]. 广州: 广东药科大学硕士学位论文, 2020.

[46] RUNDFELDT C, STECKEL H, SCHERLIESS H, *et al*. Inhalable highly concentrated itraconazole nanosuspension for the treatment of bronchopulmonary aspergillosis [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, **83**(1): 44-53.

[47] HUANG G, SHUAI S, ZHOU W, *et al*. To enhance mucus penetration and lung absorption of drug by inhalable nanocrystals-in-microparticles [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(3): 538.

[48] ZEB A, ARIF S T, MALIK M, *et al*. Potential of nanoparticulate carriers for improved drug delivery via skin [J]. *J Pharm Investig*, 2019, **49**: 485-517.

[49] PARMAR P K, WADHAWAN J, BANSAL A K. Pharmaceutical nanocrystals: a promising approach for improved topical drug delivery [J]. *Drug Discov Today*, 2021, **26**(10): 2329-2349.

[50] 唐开锋, 欧水平, 王玉和, 等. 粒径对吴茱萸次碱混悬凝胶透皮吸收的影响[J]. 遵义医科大学学报, 2021, **44**(3): 302-307.

[51] LAFFLEUR F, BAUER B. Progress in nasal drug delivery systems [J]. *Int J Pharm*, 2021, **607**: 120994.

[52] KUMAR H, MISHRA G, SHARMA A K, *et al*. Intranasal drug delivery: a non-invasive approach for the better delivery of neurotherapeutics [J]. *Pharm Nanotechnol*, 2017, **5**(3): 203-214.

[53] ALSHWEIAT A, CSÓKA I, TÖMÖSI F, *et al*. Nasal delivery of nanosuspension-based mucoadhesive formulation with improved bioavailability of loratadine: preparation, characterization, and *in vivo* evaluation [J]. *Int J Pharm*, 2020, **579**: 119166.

[54] 王淑荣, 王选重, 崔学军, 等. 纳米控释系统在眼科给药方面应用的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2015, (12): 2094-2098.

[55] ALI H S, YORK P, ALI A M, *et al*. Hydrocortisone

nanosuspensions for ophthalmic delivery: a comparative study between microfluidic nanoprecipitation and wet milling [J]. *J Control Release*, 2011, **149**(2): 175-181.

[56] MCGUCKIN M B, WANG J, 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.

[57] SHARMA O P, PATEL V, MEHTA T. Nanocrystal for ocular drug delivery: hope or hype [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2016, **6**(4): 399-413.

[58] HUA S. Advances in nanoparticulate drug delivery approaches for sublingual and buccal administration [J]. *Front Pharmacol*, 2019, **10**: 1328.

[59] ALANY R. Ocular, otic, nasal, rectal and vaginal formulation innovations and regulatory considerations [J]. *Pharm Dev Technol*, 2018, **23**(3): 217.

[60] 李 菲, 田景振, 王建筑, 等. 直肠给药系统的研究进展 [J]. 中成药, 2019, **41**(5): 1115-1118.

[61] YUE P, ZHOU W, HUANG G, *et al*. Nanocrystals based pulmonary inhalation delivery system: advance and challenge [J]. *Drug Deliv*, 2022, **29**(1): 637-651.

[62] LIU T, HAN M, TIAN F, *et al*. Budesonide nanocrystal-loaded hyaluronic acid microparticles for inhalation: *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, **181**: 1143-1152.

