

纳米晶药物制备技术的发展

高福振*, 朱红玉

华北理工大学药学院, 河北 唐山

收稿日期: 2026年3月18日; 录用日期: 2026年4月2日; 发布日期: 2026年5月14日

摘要

纳米晶药物可显著提升难溶性药物的溶解度与溶出速率, 兼具高载药量、低辅料风险、给药途径灵活、可靶向修饰等优势, 是破解上述难题的核心制剂方案。目前纳米晶主流制备技术分为“自下而上”“自上而下”及组合技术三类, 各类技术各有优势与工业化应用瓶颈。综上, 纳米晶技术在难溶性药物成药性改良领域优势突出, 虽仍面临稳定性、工艺放大等挑战, 但在创新药与改良型新药研发中具备广阔的应用前景。

关键词

纳米晶药物, 纳米晶制备技术, 高载药量

Development of Nanocrystalline Drug Preparation Technology

Fuzhen Gao*, Hongyu Zhu

School of Pharmacy, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: March 18, 2026; accepted: April 2, 2026; published: May 14, 2026

Abstract

Nanocrystalline drugs can significantly improve the solubility and dissolution rate of poorly soluble drugs. They possess the advantages of high drug loading, low excipient-related risks, flexible administration routes, and targetable modification, serving as a core formulation strategy to address the above challenges. At present, the mainstream preparation technologies of nanocrystals are classified into three categories: “bottom-up”, “top-down” and combined technologies. Each technology has its own advantages and bottlenecks in industrial application. In conclusion, nanocrystal

*通讯作者。

technology shows prominent superiority in improving the druggability of poorly soluble drugs. Although challenges such as stability and process scale-up still exist, it has broad application prospects in the research and development of innovative drugs and modified new drugs.

Keywords

Nanocrystalline Drugs, Nanocrystal Preparation Technology, High Drug Loading

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 纳米晶药物概述

纳米晶药物是指粒径分布在纳米级别, 仅需极少量表面活性剂或聚合物即可维持药物分散稳定性, 且不含任何载体基质的药物体系[1]。传统固体分散技术或溶剂沉淀技术虽可减小药物粒径, 但需加入大量辅料以抑制颗粒团聚[2]。对于高剂量药物而言, 过量辅料的引入易导致药物与辅料间发生相互作用, 增加毒副作用风险, 给临床用药安全带来潜在隐患[3]。

目前解决上述问题的主要途径是将药物制备为纳米级别, 通常采用物理手段直接对原料药进行纳米化处理, 制得纳米混悬液[4]。该方法的优势在于显著降低了对载体基质的依赖, 可在极低药辅比条件下实现药物纳米化, 既保留了纳米制剂的高溶出特性, 又从根本上规避了传统制剂因高辅料含量所带来的安全性风险[5]。纳米晶药物高载药量、低辅料用量的特点, 对提高难溶性药物的递送效率与生物安全性具有重要意义[6]。

2. 纳米晶药物的制备技术的发展

纳米晶药物的制备工艺主要分为三类即“自上而下”技术、“自下而上”技术和“组合技术”[7]。其中, “自上而下”技术利用高能机械力, 如研磨、均质等发放, 从而使得微米药物颗粒物理破碎至纳米尺寸; “自下而上”技术是通过分子组装的原理, 控制反溶剂沉淀或溶剂蒸发过程, 使得药物分子从过饱和溶液中成核并生长为纳米晶; 而“组合技术”是结合上述两种技术的优点, 从而优化药物的粒径分布与稳定性[8]。

2.1. 自下而上技术

“自下而上”技术, 其核心在于对微观粒子的成核动力学、晶体生长速率以及后续的团聚行为实施精确调控。该方法, 能够实现物质从单原子或分子尺度的基础单元, 定向且有序地构筑为纳米量级的颗粒。根据制备机理与工艺特性进行分类, 主要包括反溶剂沉淀法、微流控技术、超临界流体法等。

2.1.1. 反溶剂沉淀法

如图 1 所示, 反溶剂沉淀法的原理是通过利用良溶剂与不良溶剂的极性差异形成饱和体系。将分散有难溶性药物的有机相, 在流场剪切作用下注入到不良溶剂中[9]。在此过程中, 溶剂与反溶剂的相互扩散导致药物溶解度急剧下降, 驱动体系迅速跨越介稳区达到爆发式成核状态, 诱导药物分子有序自组装, 并析出粒径可控的纳米级固体颗粒[10]。

其中, Hyeonmin Lee 等[11]人使用反溶剂沉淀技术制备了姜黄素纳米晶体 - 单宁酸包覆姜黄素纳米混悬液(TA-CUR-NSP)以十二烷基硫酸钠和单宁酸修饰聚乙烯基吡咯酮/醋酸乙烯酯制备姜黄素纳米晶体, 其粒径为 127.7 ± 1.3 nm。实验过程显示, 黏膜黏附检测显示 TA-CUR-NSP 在所有 pH 条件下表现出增强

的黏液亲和力。此外, 该药物对 TA-CUR-NSP 的血浆浓度比纯药物配方显著提高了 7.2 倍。虽然此方法操作简便, 但是多参数的耦合效应使得晶体性质的精确调控较为困难。

由于反溶剂沉淀法在制备过程因其溶剂残留、工艺复杂、规模化受限等问题, 微流控技术通过调控溶剂与反溶剂的微观混合速率, 进而提升了纳米晶体粒径的均一性与可控性。

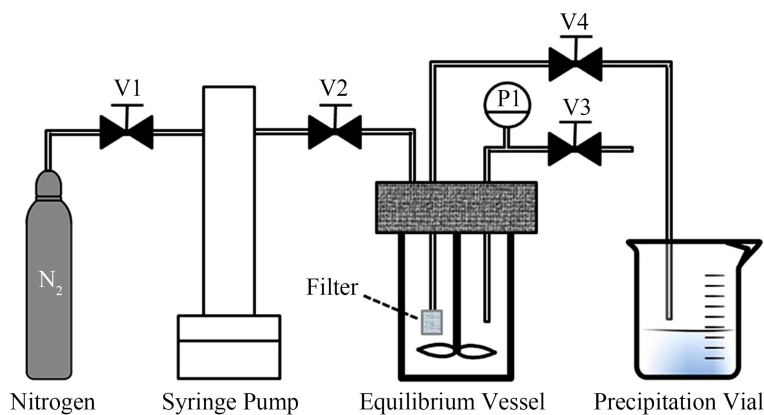


Figure 1. Schematic diagram of anti-solvent precipitation [9]

图 1. 反溶剂沉淀的示意图[9]

2.1.2. 微流控法

如图 2 所示, 微流控技术凭借微米级通道内的层流特性以及对多相流体的操控能力, 成为目前纳米药物制备的关键技术。与传统的釜式搅拌工艺相比, 微流控芯片能提供微观混合环境与极高的传质效率, 实现对纳米粒子成核与生长过程的控制, 提升制剂的批次间重现性[12]。

Zhang H 等[13]系统阐述了微流控技术在纳米药物递送系统中的精准调控优势, 可通过流速比、通道结构等参数实现纳米粒尺寸与分布的高效可控合成。尽管微流控技术在脂质体、脂质纳米粒(LNP)制备中已展现出高均一性与批次稳定性优势, 但在药物纳米晶领域的规模化应用仍受通道易堵塞与有机溶剂腐蚀芯片材质两大核心瓶颈制约。

此外, 该不锈钢芯片在长期运行中表现出极佳的耐腐蚀性与抗堵塞能力, 表明该技术路线具备稳健的工艺可靠性, 为纳米晶体符合药品生产质量管理规范的工业化制造提供了可行方案。

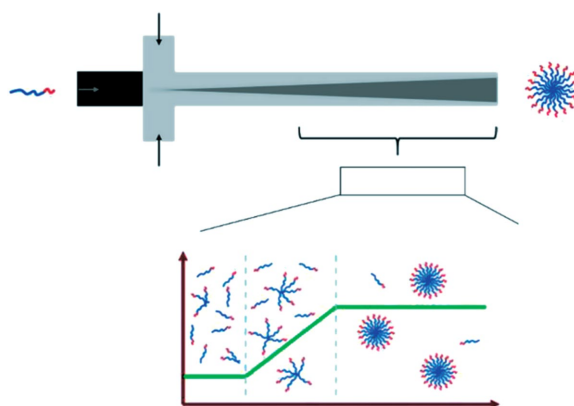


Figure 2. Mechanism of microfluidic precipitation for the preparation of nanoparticles [14]

图 2. 微流控沉淀法制备纳米颗粒的机制[14]

2.1.3. 超临界流体法

如图 3 所示, 为超临界流体工艺概念示意图, 其凭借温和的加工环境以及对药物尺寸的调控能力, 已成为纳米药物工程领域的重要手段[15]。根基药物在超临界流体中溶解行为与热力学性质的差异, 可分为快速膨胀超临界溶液法、超临界抗溶剂法及溶液增强分散法等方法。

近年来的研究发现, 通过对特定工艺参数的精细调控, 可显著突破传统制剂的性能瓶颈。在超临界抗溶剂工艺方面, Chen 等人[16]利用 Box-Behnken 响应面设计, 对压力、温度及流体流速等关键热力学参数进行优化。成功制备了球形形貌、窄粒径分布的黄芪甲苷纳米粒。根据实验结果可以看出, 纳米化提升了黄芪甲苷的体外溶出速率, 同时对肺癌细胞的体外抗增殖有明显的提升, 说明超临界流体技术在中药单体生物利用度改良方面的巨大潜力。

尽管超临界流体技术在简化操作流程方面有一定的优势, 但其工程化进程受制于多维参数的非线性干预[17]。主要是, 在超临界相态下流体密度对温压变化的极端敏感性, 导致溶质溶解度行为表现出高度的非线性波动, 增加了建立通用动力学模型的难度, 导致微纳颗粒的尺度受控生长难以实现[18]。由于极性药物在非极性二氧化碳中的溶剂化效应较弱, 限制了 RESS 等膨胀制备工艺的通用性。

虽然“自下而上”的技术能够制备出高稳定性的纳米晶体, 但是, 无法规避有机共溶剂的使用, 受限于特定的药物物化性质, 工业化的普及当前仍面临许多困难。

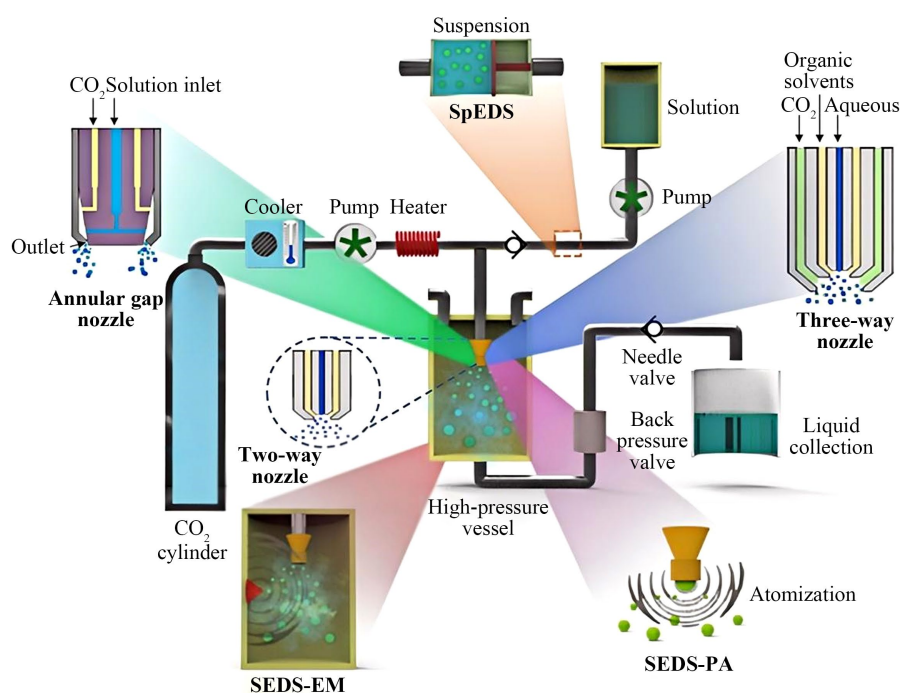


Figure 3. Conceptual diagram of supercritical fluid process [19]

图 3. 超临界流体工艺概念示意图[19]

2.2. 自上而下技术

如图 4 所示, 自上而下技术制备纳米药物是一种常见的药物纳米化方式, 主要依靠高能量密度的机械力, 如剪切力、撞击力、摩擦力等, 强行克服固体药物内部的晶格能, 将大颗粒即微米级或毫米级通过物理破碎至纳米级别[20], 通常小于 1000 nm, 理想范围为 100~500 nm。常见的自上而下技术主要为高压均质法和介质研磨法[21]。

2.2.1. 高压均质法

如图 4 所示, 高压均质法是将药物混悬液加压至极高压, 通过一个狭窄的均质阀缝隙。在通过缝隙的瞬间, 流体经历极大的压力降, 产生强烈的空穴效应、高剪切力和粒子间的高速碰撞, 从而使颗粒破碎。

在高压均质的制备过程中, 容易让药物的晶体结构发生变化, 增加非晶态含量, 影响某些非晶纳米悬浮液的稳定性。但是在反应过程中设备产生的能耗较高, 会导致局部过热的, 会影响对热敏感的本身的特性。

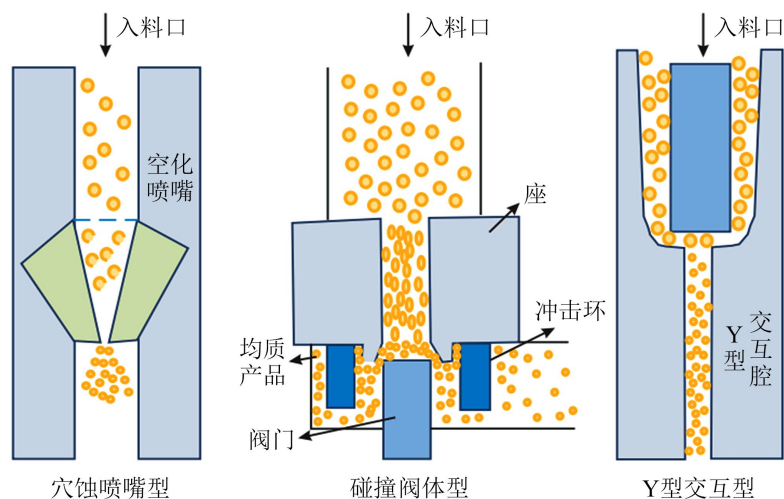


Figure 4. Schematic diagram of high-pressure homogenization device [8]

图 4. 高压均质装置示意图[8]

2.2.2. 介质研磨法

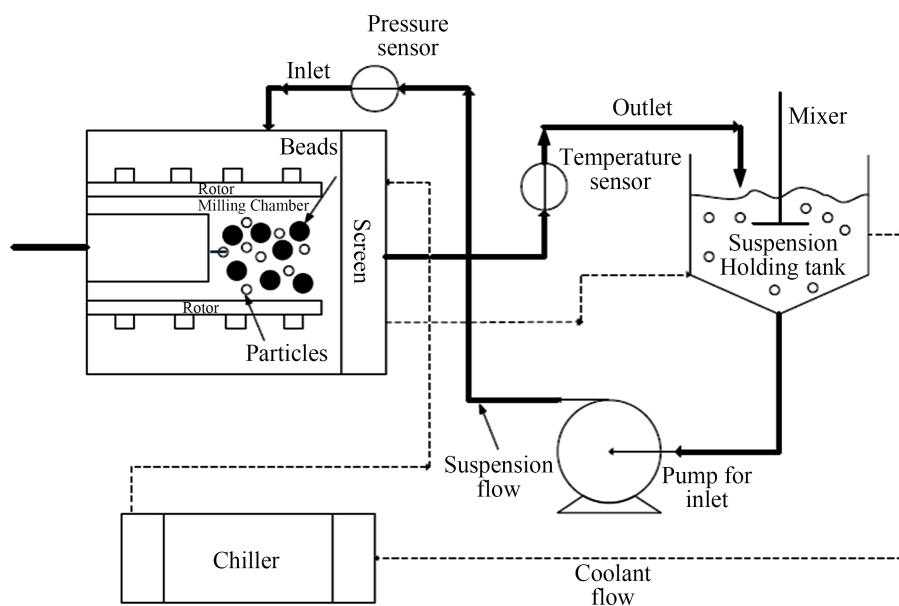


Figure 5. Schematic diagram of media grinder [22]

图 5. 介质研磨机示意图[22]

如图 5 所示, 为介质研磨机示意图, 是通过研磨腔内介质与器壁高速相对运动, 从而导致强烈机械剪切效应, 可以将微米的粗颗粒降至纳米级[23]。此方处理效率高、工艺适应性强, 因此广泛应用于医药领域。根据分散环境的不同, 可分为干法与湿法两类; 其中, 干法研磨由于缺乏液相介质提供的润滑与热耗散辅助, 容易在反应过程中导致局部过热, 影响最终产物的粒径等因素, 因此湿法研磨在制剂领域更为常见[24]。

虽然介质研磨法其操作简便, 但是在复杂的微观粒子动力学及晶型转变难以实现有效的控制[25]。当前缺乏深入的理论基础以及过程控制的手段, 难以不同批次产品之间的一致性。

2.3. 组合技术

组合技术通过对药物悬浮液实施初始预处理操作, 再进行尺寸缩小工序, 进而能够大规模制备出具有均匀尺寸分布的纳米晶体。该技术综合运用自下而上和自上而下的策略, 可高效生产纳米晶体, 其主要目标在于在较短周期内形成均匀且小尺寸的药物纳米晶体, 并且具备良好的可扩展性。此外, 组合技术还有助于克服诸如设备堵塞、工艺时间延长等前述技术所存在的不足[26]。

表面活性剂作为一种两亲性分子, 包括疏水尾部和亲水头部, 在溶液表面定向排列, 添加少量表面活性剂即可极大程度降低液体表面/界面张力, 改变界面活性[27]。纳米晶药物制备后, 因其表面能较高, 易促使粒子发生聚集或生长行为, 造成粒径分布宽化, 进而对其性能、应用及储存产生影响。为解决药物纳米晶体的稳定性问题, 在制备过程中通常会添加稳定剂, 以提高纳米晶体的稳定性[28]。

3. 总结

纳米晶技术凭借可显著提升难溶性药物溶解度与溶出速率、高载药量、低辅料用量、给药途径灵活及可靶向修饰等优势, 已成为改善难溶性药物成药性的关键制剂手段。目前纳米晶制备技术已形成自上而下、自下而上及组合技术三大主流体系, 各类方法在粒径可控性、工艺适用性及工业化潜力方面各具特点, 同时也分别存在溶剂残留、过程控制困难、设备成本较高、放大难度大等瓶颈。

高压均质法与介质研磨法作为工业化应用最广的自上而下技术, 依靠机械力破碎实现纳米化, 工艺成熟、适用性强, 但仍面临晶型转变、微观动力学难以精准控制、批次一致性不足等问题。自下而上技术可实现纳米晶的精准构筑, 产物稳定性较好, 但受有机溶剂使用、参数耦合复杂、规模化受限等因素制约。组合技术兼顾两种技术优势, 在提升粒径均一性、缩短制备周期、改善可扩展性方面展现出良好潜力, 为工业化生产提供了更优化的路径。

综上, 纳米晶药物在提升难溶性药物生物利用度、降低辅料相关安全风险、拓展临床应用场景方面优势突出。尽管现阶段仍在长期物理稳定性、工艺放大可行性、过程精准调控、质量标准统一等方面存在挑战, 但随着制剂技术、过程控制理论及装备水平的不断进步, 纳米晶技术将持续完善与突破, 在创新药研发、改良型新药开发及中药现代化领域具备广阔的应用前景与重要的临床价值。

参考文献

- [1] Liu, P., Chen, G. and Zhang, J. (2022) A Review of Liposomes as a Drug Delivery System: Current Status of Approved Products, Regulatory Environments, and Future Perspectives. *Molecules*, **27**, 1372-1395. <https://doi.org/10.3390/molecules27041372>
- [2] 马静, 王晓青, 李翔, 等. 药物纳米晶体混悬液的给药途径的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(24): 1965-1970.
- [3] 张泰, 王岩艳. 药用辅料影响诊疗安全研究进展[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(5): 492-494.
- [4] Cui, X., Mao, S., Liu, M., Yuan, H. and Du, Y. (2008) Mechanism of Surfactant Micelle Formation. *Langmuir*, **24**,

- 10771-10775. <https://doi.org/10.1021/la801705y>
- [5] Cheng, Z., Lian, Y., Kamal, Z., Ma, X., Chen, J., Zhou, X., *et al.* (2018) Nanocrystals Technology for Pharmaceutical Science. *Current Pharmaceutical Design*, **24**, 2497-2507. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180518082420>
- [6] Lai, F., Schlich, M., Pireddu, R., Fadda, A.M. and Sinico, C. (2019) Nanocrystals as Effective Delivery Systems of Poorly Water-Soluble Natural Molecules. *Current Medicinal Chemistry*, **26**, 4657-4680. <https://doi.org/10.2174/0929867326666181213095809>
- [7] 郝耀廷, 李彦辉, 张慧聪, 等. 纳米晶体药物在不同给药系统中的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(4): 548-556.
- [8] 郭凯转, 邓安然, 肖雅涵, 等. 纳米晶体药物制备技术研究进展[J]. 化学与生物工程, 2025, 42(5): 1-7.
- [9] Pu, Y., Li, Y., Wang, D., Foster, N.R., Wang, J. and Chen, J. (2017) A Green Route to Beclomethasone Dipropionate Nanoparticles via Solvent Anti-Solvent Precipitation by Using Subcritical Water as the Solvent. *Powder Technology*, **308**, 200-205. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2016.12.019>
- [10] Ganguli, A.A. and Pandit, A.B. (2021) Hydrodynamics of Liquid-Liquid Flows in Micro Channels and Its Influence on Transport Properties: A Review. *Energies*, **14**, Article 6066. <https://doi.org/10.3390/en14196066>
- [11] Lee, H., Bang, J., Na, Y., Lee, J., Cho, C., Baek, J., *et al.* (2021) Development and Evaluation of Tannic Acid-Coated Nanosuspension for Enhancing Oral Bioavailability of Curcumin. *Pharmaceutics*, **13**, 1460-1480. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091460>
- [12] 赵文彬. 基于微流控技术的多功能核壳微球的制备及其伤口愈合作用评价[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2024.
- [13] Zhang, Y., Chen, X., Li, J., *et al.* (2024) Advanced Microfluidic Platforms for Controllable Synthesis of Polymeric Nanoparticles and Drug Nanocrystals. *International Journal of Pharmaceutics*, **662**, Article 124574.
- [14] Karnik, R., Gu, F., Basto, P., Cannizzaro, C., Dean, L., Kyei-Manu, W., *et al.* (2008) Microfluidic Platform for Controlled Synthesis of Polymeric Nanoparticles. *Nano Letters*, **8**, 2906-2912. <https://doi.org/10.1021/nl801736q>
- [15] 马月琴, 李刚, 肖汉扬, 等. 纳米晶的制备技术及其在黏膜给药系统中的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(7): 1042-1051.
- [16] Chen, B., Liu, H., Zhao, Y., Lu, X., Zhang, C., Kankala, R.K., *et al.* (2022) Preparation of Astragaloside IV (AS-IV) Nanoparticles via SAS Process for Anticancer Efficacy: Optimization Based on Box-Behnken Design. *The Journal of Supercritical Fluids*, **188**, Article 105650. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2022.105650>
- [17] Garbicc, E., Rosiak, N., Sip, S., Zalewski, P. and Cielecka-Piontek, J. (2025) Curcumin Solubility and Bioactivity Enhancement through Amorphization with Tryptophan via Supercritical Fluid Technology. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, 855-878. <https://doi.org/10.3390/ijms26020855>
- [18] Baassiri, M., Ranade, V. and Padrela, L. (2026) Supercritical CO₂-Assisted Solvent Atomization through a Two-Fluid Nozzle: CFD Modeling and Experimental Characterization of the Near-Field Region. *ACS Engineering Au*, **6**, 307-321. <https://doi.org/10.1021/acseengineeringau.5c00086>
- [19] Kankala, R., Chen, B., Liu, C., Tang, H., Wang, S. and Chen, A. (2018) Solution-enhanced Dispersion by Supercritical Fluids: An Ecofriendly Nanonization Approach for Processing Biomaterials and Pharmaceutical Compounds. *International Journal of Nanomedicine*, **13**, 4227-4245. <https://doi.org/10.2147/ijn.s166124>
- [20] Abid, N., Khan, A.M., Shujait, S., Chaudhary, K., Ikram, M., Imran, M., *et al.* (2022) Synthesis of Nanomaterials Using Various Top-Down and Bottom-Up Approaches, Influencing Factors, Advantages, and Disadvantages: A Review. *Advances in Colloid and Interface Science*, **300**, Article 102597. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2021.102597>
- [21] 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/OL]. 聊城大学学报(自然科学版): 1-11. <https://doi.org/10.19728/j.issn1672-6634.2025120024>, 2026-05-07.
- [22] Bilgili, E. and Guner, G. (2021) Mechanistic Modeling of Wet Stirred Media Milling for Production of Drug Nanosuspensions. *AAPS PharmSciTech*, **22**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01876-w>
- [23] 杨岚. 粉防己碱纳米晶的制备、表征和口服生物利用度的研究[D]: [硕士学位论文]. 承德: 承德医学院, 2025.
- [24] Patel, V., Sharma, O.P. and Mehta, T.A. (2019) Impact of Process Parameters on Particle Size Involved in Media Milling Technique Used for Preparing Clotrimazole Nanocrystals for the Management of Cutaneous Candidiasis. *AAPS PharmSciTech*, **20**, 175-195. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1368-1>
- [25] Meng, T., Qiao, F., Ma, S., Gao, T., Li, L., Hou, Y., *et al.* (2021) Exploring the Influence Factors and Improvement Strategies of Drug Polymorphic Transformation Combined Kinetic and Thermodynamic Perspectives during the Formation of Nanosuspensions. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **47**, 1867-1880. <https://doi.org/10.1080/03639045.2022.2061988>

- [26] Gujar, K. and Wairkar, S. (2020) Nanocrystal Technology for Improving Therapeutic Efficacy of Flavonoids. *Phytomedicine*, **71**, Article 153240. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153240>
- [27] 周静宇, 张邵, 程艺, 等. 表面活性剂在纳米制剂中的研究进展[J]. 医药导报, 2024, 43(11): 1790-1798.
- [28] 李燕超. 基于纳米晶的新型药物释放体系研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛科技大学, 2024.