



Review Article

Preparation Methods for Drug Nanocrystals: Overview

Bui Thi Duyen^{1,*}, Ngo Giao Thong²

¹*Hai Duong Central College of Pharmacy, 324 Nguyen Luong Bang, Le Thanh Nghi, Hai Phong, Vietnam*

²*Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Cua Nam, Hanoi, Vietnam*

Received 26th November 2025

Revised 20th January 2026; Accepted 14th August 2026

Abstract: Oral drug products account for more than 50% of all pharmaceutical products. However, nearly 40% of new chemical entities exhibit poor aqueous solubility, limiting their oral bioavailability. To address this challenge, drug nanocrystals have emerged as a promising approach for enhancing the dissolution rate and improving the oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. For the above reasons, this review article focused on presenting the principles, advantages, disadvantages and critical factors affecting product quality of the top-down methods (i.e., bead milling and high-pressure homogenization), the bottom-up methods (i.e., spray drying, acid-base precipitation, antisolvent precipitation and supercritical fluid precipitation) and the hybrid methods (i.e., Nanoedge[®] and SmartCrystal[®] technologies). This study is expected to provide useful information for screening input parameters for experimental design, thereby helping to optimize the preparation process of nanocrystals in the future.

Keywords: Nanocrystal, bead milling, high-pressure homogenization, precipitation, supercritical fluid.

* Corresponding author.

E-mail address: buihiduyen0901@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4875>

Tổng quan các phương pháp bào chế nano tinh thể

Bùi Thị Duyen^{1,*}, Ngô Giao Thông²

¹*Trường Cao đẳng Dược Trung ương Hải Dương,*

324 Nguyễn Lương Bằng, Lê Thanh Nghị, Hải Phòng, Việt Nam

²*Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Cửa Nam, Hà Nội, Việt Nam*

Nhận ngày 26 tháng 11 năm 2025

Chỉnh sửa ngày 20 tháng 01 năm 2026; Chấp nhận đăng ngày 14 tháng 8 năm 2026

Tóm tắt: Dạng thuốc dùng đường uống chiếm hơn 50% tổng số lượng sản phẩm nhưng có khoảng 40% các dược chất mới gặp vấn đề về độ tan, dẫn đến sinh khả dụng đường uống thấp. Trước vấn đề này, hệ nano tinh thể cho thấy tiềm năng to lớn trong việc giải cải thiện sinh khả dụng của các dược chất kém tan trong nước. Từ lý do trên, nghiên cứu tổng quan này đã tập trung trình bày nguyên lý, ưu nhược điểm cũng như những yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng sản phẩm của các phương pháp phân chia (nghiên bi, đồng nhất hoá dưới áp suất cao), phương pháp kết tụ (phun sấy, kết tủa acid-base, kết tủa nhờ đối dung môi, kết tủa trong chất lỏng siêu tới hạn) và phương pháp kết hợp (công nghệ Nanoedge®, SmartCrystal®). Nghiên cứu mong muốn cung cấp những thông tin hữu ích cho việc sàng lọc các yếu tố đầu vào để áp dụng thiết kế thí nghiệm, từ đó giúp tối ưu hoá quy trình bào chế hệ nano tinh thể trong tương lai.

Từ khoá: Nano tinh thể, nghiền bi, đồng nhất hoá áp suất cao, kết tủa, chất lỏng siêu tới hạn.

1. Giới thiệu về nano tinh thể

Trong các dạng bào chế dược phẩm, dạng thuốc dùng đường uống chiếm hơn 50% tổng số lượng sản phẩm. Để hấp thu được qua đường tiêu hóa, yêu cầu tiên quyết là dược chất phải hòa tan. Tuy nhiên, các chương trình sàng lọc trong ngành dược cho thấy khoảng 40% các dược chất mới (NCE) gặp vấn đề về độ tan, dẫn đến sinh khả dụng đường uống thấp. Do đó, việc cải thiện độ tan của các dược chất kém tan nhằm nâng cao sinh khả dụng đường uống là một bài toán lớn đối với lĩnh vực bào chế dược phẩm. Nhiều công nghệ đã được nghiên cứu và ứng dụng, bao gồm điều chỉnh cấu trúc hoá học của dược chất (tạo muối, tạo tiền dược chất) và phát triển các hệ mang thuốc hiện đại (micel, vi nhũ tương, hệ tiểu phân nano, hệ phân tán rắn) [1]. Trong số các giải

pháp trên, hệ nano tinh thể được xem là giải pháp đơn giản và hữu hiệu nhất để khắc phục vấn đề độ tan của các dược chất.

Nano tinh thể là một trong những hệ tiểu phân nano được nghiên cứu rộng rãi nhằm cải thiện sinh khả dụng đường uống của các dược chất kém tan trong nước (nhóm II và nhóm IV trong hệ thống phân loại sinh dược học) [2]. Với thành phần gồm nguyên liệu dược chất và một lượng tối thiểu các chất diện hoạt, nano tinh thể là một hệ phân phối thuốc dạng keo không chứa chất mang với kích thước hạt trung bình trong vùng nm (thường từ 10 đến 1000 nm). Với ưu thế về mặt kích thước, nano tinh thể giúp làm tăng diện tích bề mặt tiếp xúc, cải thiện tốc độ hòa tan và tạo điều kiện thuận lợi để dược chất dễ dàng hấp thu qua niêm mạc ruột. Đồng thời, nano tinh thể cũng có thể dễ dàng đưa vào các

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: buithiduyen0901@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4875>

dạng thuốc dùng đường uống thường gặp như viên nén, viên nang, pellet [3]. Hai sản phẩm thương mại là viên nén Naprelan® (hãng Alkermes Pharma Ireland Limited sản xuất) chứa nano tinh thể natri naproxen và viên nang Zorvolex® (hãng Iroko Pharmaceuticals sản xuất) chứa nano tinh thể acid diclofenac đã được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt lần lượt vào năm 2006 và 2016 [1].

Khi bào chế nano tinh thể, cần thiết phải bổ sung một lượng vừa đủ các tá dược có tác dụng ổn định trạng thái của hệ, từ đó giúp ngăn ngừa sự kết tụ các tiểu phân và cản trở quá trình Ostwald Ripening (trong quá trình này, các tiểu phân nhỏ sẽ bị kéo về phía các tiểu phân lớn do chênh lệch áp suất trên bề mặt cong, sau đó tiểu phân nhỏ sẽ kết hợp với các tiểu phân lớn để tạo

thành tiểu phân lớn hơn) [4, 5]. Các tá dược hay được sử dụng gồm: nhóm chất điện hoạt anion có/không kết hợp với polyme thân nước (chẳng hạn, natri dodecyl sulfat, natri lauryl sulfat, natri docusat dạng đơn độc hoặc kết hợp với polyvinylpyrrolidon (PVP) và hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)); nhóm chất điện hoạt không ion hoá (chẳng hạn, Tween 80, Alttox 4913, Pluronic F-108). Các tá dược này sẽ được hấp phụ lên bề mặt tiểu phân nano và ổn định hệ bằng cơ chế: i) Tạo lực đẩy tĩnh điện thông qua sự hấp phụ phân tử các chất điện hoạt anion; và ii) Tạo lực đẩy lập thể thông qua sự hấp phụ phân tử các chất điện hoạt không ion hoá và các polyme thân nước [5]. Bảng 1 trình bày một số thuốc đang lưu hành trên thị trường chứa nano tinh thể được chất.

Bảng 1. Một số thuốc đang lưu hành trên thị trường chứa nano tinh thể được chất [6]

Tên thương mại	Dược chất	Năm FDA chấp thuận	Phương pháp bào chế nano tinh thể	Nhà sản xuất	Đường dùng
Rapamune®	Sirolimus	2000	Nghiên bi	Pfizer (Wyeth)	Uống
Emend®	Aprepitant	2003	Nghiên bi	Merck	Uống
Tricor®	Fenofibrat	2004	Nghiên bi	Fournier Pharma, Abbott Laboratories	Uống
Megace® ES	Megestrol acetat	2005	Nghiên bi	PAR Pharmaceuticals	Uống
Triglide®	Fenofibrat	2005	Đồng nhất hoá dưới áp suất cao	Sciele, Shionogi Pharma Inc.	Uống
Invega Sustenna®	Paliperidon palmitat	2009	Nghiên bi	Janssen	Tiêm bắp

2. Các phương pháp bào chế nano tinh thể

Có thể chia các phương pháp bào chế nano tinh thể thành ba nhóm lớn [7]:

- Nhóm phương pháp phân chia: làm giảm kích thước của tiểu phân lớn xuống đến cỡ nm.
- Nhóm phương pháp kết tụ: hình thành tiểu phân nano từ trạng thái phân tử.
- Nhóm phương pháp kết hợp: sự kết hợp của nhiều phương pháp khác nhau để thu được tiểu phân có kích thước nano mong muốn.

Để lựa chọn được phương pháp bào chế nano tinh thể phù hợp, cần đánh giá toàn diện trên nhiều tiêu chí khác nhau như: đặc điểm dược chất, dạng bào chế đích, độ ổn định quy trình, quy mô sản xuất. Trong bối cảnh ngành Dược

Việt Nam đang có sự vươn mình mạnh mẽ, việc xây dựng và tối ưu hóa quy trình bào chế nano tinh thể sẽ đóng vai trò then chốt trong việc nghiên cứu phát triển các sản phẩm thuốc dùng đường uống cho hiệu quả điều trị cao và dễ thương mại hóa. Vì vậy, phân tổng quan này sẽ tập trung trình bày nguyên lý cơ bản và các yếu tố quy trình có thể ảnh hưởng đến chất lượng của nano tinh thể, từ đó giúp việc lựa chọn các thông số khảo sát để tối ưu hóa quy trình bào chế trở nên dễ dàng hơn.

2.1. Nhóm phương pháp phân chia

Nguyên lý cơ bản của các phương pháp phân chia là sử dụng lực cơ học (nghiền, cắt) để phá

vỡ các tinh thể dược chất, từ đó làm giảm kích thước tiểu phân dược chất xuống đến cỡ nm. Hai phương pháp tiêu biểu hay được sử dụng trong nhóm này là nghiền bi và đồng nhất hoá dưới áp suất cao [8].

2.1.1. Nghiền bi

Nghiền bi là phương pháp sử dụng chất mài (bi nghiền) để nghiền dược chất đến kích thước

mong muốn. Ưu điểm của phương pháp nghiền bi là quy trình tương đối đơn giản, dễ nâng cấp quy mô sản xuất và thích hợp với nhiều dược chất không tan trong nước. Tuy nhiên, phương pháp này khó áp dụng với các dược chất kém bền về nhiệt và quá trình nghiền có thể dẫn đến nhiễm tạp chất từ bi nghiền [9]. Bảng 2 trình bày tóm tắt một số nghiên cứu bào chế nano tinh thể theo phương pháp nghiền bi.

Bảng 2. Một số nghiên cứu bào chế nano tinh thể theo phương pháp nghiền bi

Dược chất	Tá dược ổn định hệ	Loại bi (kích thước bi, nếu có)	Tốc độ nghiền, thời gian nghiền	Kích thước tiểu phân sau nghiền	Tài liệu tham khảo
Celecoxib	PVP VA64 và natri dodecyl sulfat	Bi zirconia ổn định yttria (0,3 mm)	Tốc độ cánh khuấy đạt 10 m/s trong 90 phút	Kích thước trung bình $152,4 \pm 1,4$ nm	[10]
Meloxicam	PVP K30	Bi zirconia (0,1 mm)	Đầu tiên, 2000 vòng/phút trong 2 phút; sau đó, 400 vòng/phút trong 1 phút	90% tiểu phân có kích thước dưới 226 nm	[11]
Naproxen	Tween 80	Bi zirconia	2000-3200 vòng/phút, 1-4 giờ	Kích thước trung bình 270-378 nm	[12]
Acid diclofenac	Poloxamer 188	Bi zirconia-silica ổn định yttria (0,1-0,2 mm)	3000 vòng/phút, 70 phút	Kích thước trung bình 230 ± 4 nm	[13]
Ibuprofen	Pharmacoat 603	Bi zirconia (0,5 mm)	450 vòng/phút, 60 phút	Kích thước trung bình 560-600 nm	[14]
Glyburid	Kolliphor P188	Bi zirconia (0,1-1,2 mm)	800-1600 vòng/phút, 60-120 phút	Kích thước trung bình khoảng 180 nm	[15]
Griseofulvin	PVP K30, Aerosol® OT, DPPE-PEG 2000	Bi zirconia oxid (0,8-1 mm)	4 chu kì, 700 vòng/phút, 30 phút/chu kì	Kích thước trung bình 158-199 nm	[16]
Ezetimib	Pluromic F127	Bi mã não (20 mm)	4 phút	Kích thước trung bình 1259 ± 62 nm	[17]

i) Ảnh hưởng của loại và lượng bi nghiền

Theo một số nghiên cứu, chất liệu bi nghiền có ảnh hưởng đến quá trình tạo nano tinh thể. Mặc dù bi zirconia ổn định yttria và bi polystyren liên kết chéo đều có khả năng chịu mài mòn như nhau nhưng hiệu quả nghiền của chúng lại khác nhau. Do có khối lượng riêng và mô đun đàn hồi cao hơn, bi zirconia ổn định yttria tạo ra các va chạm mạnh mẽ hơn, dẫn đến tốc độ nghiền mịn dược chất nhanh hơn. Tuy nhiên, bi zirconia ổn

định yttria dễ gây ra hiện tượng quá nhiệt dù thiết bị nghiền đã được trang bị hệ thống làm mát vô cùng nghiêm ngặt. Do đó, trong nhiều trường hợp khi dược chất kém ổn định với nhiệt, bi polystyren liên kết chéo sẽ được ưu tiên lựa chọn hơn [18]. Thực tế, trong cùng một mẻ nghiền, nhiều loại bi với chất liệu khác nhau có thể được phối hợp theo một tỉ lệ nhất định để tạo ra hiệu quả nghiền cao hơn [19].

Một vấn đề khác cần lưu ý khi lựa chọn chất liệu bi nghiền là nguy cơ nhiễm tạp kim loại vào sản phẩm, đặc biệt là khi sử dụng bi nghiền có chất liệu zirconia, yttria, nhôm. Zirconia oxid, thành phần chiếm 95% khối lượng bi zirconia, có khả năng hoà tan trong môi trường acid hoặc kiềm. Môi trường càng acid hoặc càng kiềm thì nguy cơ nhiễm tạp zirconia càng cao. Vùng pH tối ưu giúp giảm thiểu nguy cơ nhiễm tạp kim loại là 6–8 [20]. Với các dược chất chống viêm phi steroid (NSAID), bản chất là các dẫn chất acid, việc lựa chọn chất liệu bi nghiền cũng như điều chỉnh pH của hỗn hợp nghiền càng cần phải thận trọng để giảm thiểu tối đa nguy cơ nhiễm tạp kim loại vào sản phẩm. Trong một số nghiên cứu, bi băng (các giọt dung dịch chứa 0,5% PVP và 0,1% natri lauryl sulfat được đông lạnh trong nitơ lỏng), bi polystyren liên kết chéo, tiểu phân D-manitol hình cầu (Nonpareil108®) có thể được sử dụng như các vật liệu nghiền hiệu quả mà không gây nhiễm tạp kim loại [21, 22].

Nhìn chung, bi nghiền kích thước trung bình nhỏ cho tốc độ phá vỡ tiểu phân dược chất nhanh hơn và mức tiêu thụ điện năng cũng như mức độ tỏa nhiệt thấp hơn so với bi nghiền kích thước lớn. Vì vậy, quá trình nghiền sử dụng bi kích thước nhỏ sẽ ít bị gián đoạn do quá nhiệt hơn so với khi sử dụng bi kích thước lớn [23]. Tuy nhiên, khi kích thước bi càng nhỏ thì tốc độ nghiền của thiết bị phải càng lớn để đảm bảo cung cấp đủ động năng cho bi nghiền, giúp quá trình va chạm, phá vỡ tiểu phân dược chất diễn ra một cách thuận lợi. Điều này đã dẫn đến hiện tượng là: cùng với một tốc độ và thời gian nghiền, việc giảm kích thước bi nghiền có thể không tạo ra bất kỳ sự thay đổi nào về kích thước tiểu phân dược chất, thậm chí còn không đạt đến kích thước trong vùng nm [5]. Do đó, cần thiết phải lựa chọn kích thước bi nghiền, tốc độ nghiền và thời gian nghiền phù hợp với nhau để đạt được kích thước tiểu phân dược chất mong muốn.

Ngoài loại bi thì lượng bi nghiền sử dụng cũng có thể ảnh hưởng đến kích thước tiểu phân dược chất. Nhìn chung, với cùng một tốc độ và thời gian nghiền, tỉ lệ bi nghiền:dược chất càng cao thì kích thước tiểu phân trung bình và chỉ số đa phân tán (PDI) càng nhỏ [24]. Tuy nhiên, cần

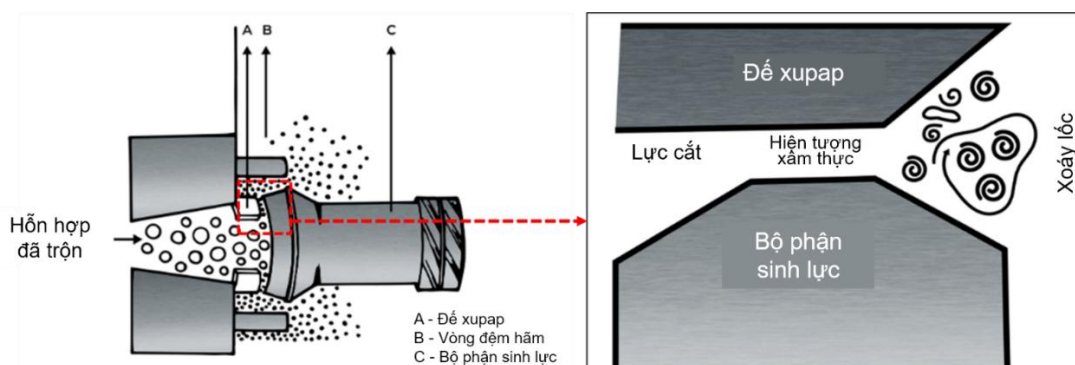
điều chỉnh lượng bi thêm vào một cách hợp lý, bởi vì thể tích buồng chứa của thiết bị là có hạn, lượng bi sử dụng càng nhiều thì lượng nguyên liệu đưa vào được càng ít, dẫn đến làm giảm khối lượng của 1 mẻ nghiền.

ii) Ảnh hưởng của loại và lượng tá dược ổn định

Đối với tá dược ổn định kiểu polyme thân nước, khối lượng phân tử là một yếu tố quan trọng. Nếu độ dài chuỗi polyme quá ngắn, khoảng không gian ngăn cách tạo ra trên bề mặt các tiểu phân dược chất không đủ lớn, dẫn đến hiệu quả ổn định hệ không cao. Ngoài ra, khi khối lượng phân tử polyme thay đổi, độ nhớt polyme thay đổi, dẫn đến độ nhớt của hệ cũng thay đổi theo. Điều này sẽ ảnh hưởng trực tiếp đến hiệu suất làm việc của bi nghiền. Sau khi đã lựa chọn được tá dược ổn định phù hợp, cần quyết định lượng tá dược ổn định thêm vào. Tùy vào từng thiết kế nghiền cứu cụ thể mà lượng tá dược ổn định sẽ được nghiên cứu, điều chỉnh. Thông thường, tỉ lệ dược chất:tá dược polyme thân nước dao động trong khoảng từ 1:0,1 đến 1:0,8 (khối lượng/khối lượng), còn tỉ lệ dược chất:chất diện hoạt được sử dụng ở mức 1:0,05 đến 1:0,5 (khối lượng/khối lượng) [25].

2.1.2. Đồng nhất hoá dưới áp suất cao

Phương pháp đồng nhất hoá dưới áp suất cao được thực hiện dựa trên nguyên lý Bernoulli (Hình 1). Cụ thể, dược chất dạng tinh thể được phân tán trong một dung môi thích hợp để tạo thành hỗn dịch, sau đó được đưa vào máy đồng nhất hoá thông qua bơm cao áp. Hỗn dịch khi đi qua vị trí thắt cổ chai của thiết bị đồng nhất hoá với tốc độ cao sẽ gây ra một sự sụt giảm áp suất nghiêm trọng, từ đó tạo ra dòng chảy hỗn loạn và hiện tượng xâm thực [27]. Xâm thực được định nghĩa là sự xuất hiện, phát triển và nổ tự phát của các bong bóng hơi ở những nơi có áp suất thấp. Khi các bong bóng xâm thực gần tiểu phân dược chất bị nổ do áp suất cao từ môi trường tác động vào, các tia nước siêu nhỏ với năng lượng cực lớn sẽ được sinh ra, gây vỡ tiểu phân dược chất [28]. Vì vậy, trong phương pháp đồng nhất hoá dưới áp suất cao, hiện tượng xâm thực và sự va chạm giữa các tiểu phân dược chất với nhau cũng như với thành thiết bị là những cơ chế chính dẫn đến sự giảm kích thước hạt [27].



Hình 1. Sơ đồ nguyên lý của thiết bị đồng nhất hoá áp suất cao [26]

Bảng 3. Một số nghiên cứu bào chế nano tinh thể theo phương pháp đồng nhất hoá dưới áp suất cao

Dược chất	Tá dược ổn định hệ	Số chu kì nghiền và áp suất nghiền	Kích thước tiểu phân trung bình sau nghiền (nm)	Tài liệu tham khảo
Celecoxib	D- α tocopherol acid polyethylen glycol succinat	Giai đoạn 1: nghiền 5 chu kì ở áp suất 200 bar. Giai đoạn 2: nghiền 30 chu kì ở áp suất 800 bar.	232,5	[29]
Acid diclofenac	Poloxamer 188	Giai đoạn 1: nghiền 4 chu kì ở áp suất 200 bar. Giai đoạn 2: nghiền 4 chu kì ở áp suất 500 bar. Giai đoạn 3: nghiền 50 chu kì ở áp suất 1500 bar.	580	[32]
Piroxicam	Poloxamer 188	Giai đoạn 1: nghiền 3 chu kì ở áp suất 500 bar. Giai đoạn 2: nghiền 30 chu kì ở áp suất 1500 bar.	414	[33]
Meloxicam	Tween 80	Giai đoạn 1: nghiền 1 chu kì ở áp suất 1000 bar. Giai đoạn 2: nghiền 20 chu kì ở áp suất 1300 bar.	432	[34]
Piroxicam	PVA	Giai đoạn 1: nghiền 3 chu kì ở áp suất 300-500 psi. Giai đoạn 2: nghiền 3 chu kì ở áp suất 30000 psi.	280,7	[35]
Hydrocortison acetat	Poloxamer 188	Giai đoạn 1: nghiền 2 chu kì ở áp suất 150 bar. Giai đoạn 2: nghiền 2 chu kì ở áp suất 500 bar. Giai đoạn 3: nghiền 20 chu kì ở áp suất 1500 bar.	677	[36]
Valsartan	Poloxamer 188	Giai đoạn 1: nghiền 2 chu kì ở áp suất 500 bar. Giai đoạn 2: nghiền 2 chu kì ở áp suất 1000 bar. Giai đoạn 3: nghiền 5 chu kì ở áp suất 1500 bar.	190,5	[37]

Hiện nay, phương pháp đồng nhất hóa dưới áp suất cao đang được ứng dụng rộng rãi trong công nghiệp để làm giảm kích thước tiểu phân dược chất do có quy trình sản xuất đơn giản, dễ nâng quy mô, hiệu suất tạo tiểu phân có kích thước nano tương đối lớn và không sử dụng các dung môi hữu cơ độc hại, đặc biệt là các dung môi chứa clo [29]. Một ưu thế nổi trội của

phương pháp đồng nhất hóa dưới áp suất cao so với phương pháp nghiền bi là tạo ra sản phẩm ít bị nhiễm tạp kim loại nặng. Một nghiên cứu của Muller và cộng sự về việc bào chế hỗn dịch nano sử dụng phương pháp đồng nhất hóa dưới áp suất cao đã chỉ rằng: trong điều kiện sản xuất khắc nghiệt (nghiền liên tục 20 chu kỳ ở áp suất 1500 bar), hàm lượng ion sắt trong thép không gỉ bị

thời điểm từ thành thiết bị vào sản phẩm được phát hiện là dưới 1 ppm [30]. Tuy nhiên, phương pháp đồng nhất hóa dưới áp suất cao vẫn tồn tại một số hạn chế nhất định như: thiết bị tương đối phức tạp; đòi hỏi nhiệt độ trong quá trình vận hành và năng lượng đầu vào cao; dược chất có thể bị phân hủy dưới tác động của nhiệt độ và lực cơ học [31]. Bảng 3 trình bày tóm tắt một số nghiên cứu bào chế nano tinh thể theo phương pháp đồng nhất hoá dưới áp suất cao.

Trước khi đưa vào thiết bị đồng nhất hoá áp suất cao, dược chất khô thường được phân tán trong dung dịch tá dược có tác dụng ổn định hệ nano để tạo thành hỗn dịch đồng nhất. Trong quá trình phân tán, dược chất có thể bị vón, tạo thành các khối rắn, vừa có khả năng gây tắc van của thiết bị đồng nhất hoá áp suất cao vừa cản trở việc làm giảm kích thước tiểu phân dược chất sau này [38]. Do đó, trước khi bước vào giai đoạn làm giảm kích thước tiểu phân đến cỡ nm, hỗn dịch dược chất sẽ được đem đi khuấy từ, siêu âm hoặc được phân cắt bằng máy đồng nhất tốc độ cao để phá vỡ toàn bộ khối vón [29].

Theo nghiên cứu của Aksoy và cộng sự (năm 2023), khi tăng áp suất nghiền kích thước tiểu phân dược chất giảm. Điều này có thể là do sự gia tăng tốc độ khuếch tán giữa các pha và tốc độ chuyển khối đã khiến cho trạng thái siêu bão hòa được thiết lập nhanh hơn, từ đó đẩy nhanh quá trình làm giảm kích thước tiểu phân dược chất. Tương tự như vậy, khi tăng số chu kỳ đồng nhất hoá, mật độ năng lượng ngoại lực tác động lên hỗn dịch dược chất tăng nên hiệu quả làm giảm kích thước tiểu phân rắn tăng lên đáng kể [35]. Tuy nhiên, khi tiểu phân dược chất đã đạt kích thước tới hạn thì việc tăng áp suất nghiền hoặc tăng số chu kỳ đồng nhất hoá cũng không gây ra bất kỳ sự thay đổi có ý nghĩa thống kê nào [32].

2.2. Nhóm phương pháp kết tụ

Nhóm các phương pháp kết tụ được phát triển dựa trên nguyên lý hình thành tiểu phân thông qua sự kết tinh dược chất từ dung dịch bằng cách bổ sung các điều kiện vật lý và hóa học thích hợp [7]. Tùy thuộc vào việc có loại dung môi trong giai đoạn hình thành nano tinh thể hay không mà các phương pháp kết tụ có thể

được chia thành hai phân nhóm là: phương pháp bốc hơi dung môi và phương pháp kết tủa.

2.2.1. Phương pháp bốc hơi dung môi

Đối với phương pháp này, đầu tiên, dược chất được hoà tan trong dung môi thích hợp để tạo thành dung dịch đồng nhất. Sau đó, dung dịch dược chất được đưa vào thiết bị phun sấy để làm bốc hơi dung môi, cuối cùng thu được nano tinh thể dưới dạng bột mịn [39]. Bên cạnh thành phần chất diện hoạt và polyme thân nước để giúp ổn định trạng thái của hệ (mục 2), trong phương pháp này, có bổ sung thêm tá dược hỗ trợ kết tinh như đường (glucose, lactose, dextrose, mannitol, sorbitol) và amino acid (alanine, threonine) [40]. Các NSAID tương đối bền với nhiệt độ nên có thể sử dụng phương pháp phun sấy để tạo ra nano tinh thể dược chất. Trong quá trình phun sấy, các tiểu phân dược chất sẽ bám lên trên bề mặt của tá dược hỗ trợ kết tinh (đường, amino acid). Khi ở trong môi trường nước, các tá dược được hoà tan trước và giải phóng ra dược chất dưới dạng các tiểu phân nano [40, 41]. Các tiểu phân chứa dược chất được tạo ra từ quá trình phun sấy thường có dạng hình cầu nên trơn chảy tốt, do đó có thể dễ dàng đưa vào các dạng thuốc rắn dùng đường uống như viên nén, viên nang [40]. Dung môi dùng cho quá trình phun sấy cần thỏa mãn một số tiêu chí như: hoà tan tốt dược chất và tá dược; nhiệt độ sôi thấp; tính an toàn và giới hạn tồn dư đáp ứng yêu cầu của ICH Q3C. Đối với một số nghiên cứu về bào chế hệ nano tinh thể ứng dụng phương pháp phun sấy, NSAID thường được hoà tan trong hỗn hợp của nước và dung môi hữu cơ (chẳng hạn như methanol, ethanol, acetone, isopropanol, tetrahydrofuran, ethyl acetat), trong đó dung môi hữu cơ chiếm phần lớn thể tích. Vì vậy, việc đánh giá chỉ tiêu tồn dư dung môi sau quá trình phun sấy là vô cùng cần thiết [40, 41].

Gần đây, một số nghiên cứu đã được tiến hành để chứng minh ảnh hưởng của các thông số phun sấy đến đặc tính của hệ nano tinh thể dược chất. Cụ thể, nghiên cứu của Jadhav và cộng sự (năm 2020) về nano tinh thể acid diclofenac, sử dụng tá dược hỗ trợ kết tinh là Pearlitol® SD 200, đã chỉ ra rằng: khi tăng tốc độ phun dịch lên 2 lần, tổng thời gian quy trình giảm một nửa nhưng

các tiểu phân rắn chứa dược chất lại bị kết tụ vào nhau thành khối vón. Hoặc khi tăng nhiệt độ khí vào từ 60°C lên 80 °C, thời gian phun sấy giảm nhưng hiệu suất thu sản phẩm lại giảm 20%. Vì vậy, đối với mỗi quy trình phun sấy cụ thể, tốc độ phun dịch và nhiệt độ khí vào cần được tối ưu hoá để thu được hệ nano tinh thể dược chất có đặc tính mong muốn [40]. Bên cạnh các thông số quy trình kể trên, kích thước tiểu phân dược chất còn phụ thuộc vào đường kính mắt lưới đầu súng phun. Nghiên cứu của Koichi và cộng sự (năm 2013) về quy trình phun sấy dung dịch dược chất fluorometholon và dexamethason trong ethanol (không bổ sung tá dược hỗ trợ kết tinh) đã chỉ ra rằng: khi đường kính mắt lưới đầu súng phun giảm, giọt dịch phun trở nên nhỏ hơn, dẫn đến cả kích thước và phân bố kích thước tiểu phân nano tinh thể dược chất thu được đều giảm [39].

2.2.2. Phương pháp kết tủa

2.2.2.1. Kết tủa do thay đổi pH

Phương pháp kết tủa do thay đổi pH được thực hiện dựa trên hiện tượng thay đổi độ tan theo pH của các dược chất, cụ thể: dược chất được hòa tan trong môi trường nước, acid hoặc base, sau đó thông qua phản ứng trung hòa, dược chất sẽ kết tủa lại dưới dạng tiểu phân nano. Phương pháp này được thực hiện tương đối đơn giản, nhanh chóng, không yêu cầu thiết bị phức tạp. Đồng thời, phương pháp không sử dụng dung môi hữu cơ nên thân thiện với môi trường [42].

Nghiên cứu của Ahmed và cộng sự (năm 2025) về hệ nano tinh thể etoricoxib cho thấy: pH của môi trường hoà tan ban đầu có ảnh hưởng đáng kể đến kích thước tiểu phân nano sau phản ứng trung hoà tạo kết tủa. Cụ thể: khi pH môi trường hoà tan ban đầu là 5,5, nano tinh thể etoricoxib có kích thước trung bình và chỉ số đa phân tán (PDI) thấp hơn đáng kể so với khi pH môi trường hoà tan ban đầu là 7,4 hoặc 8,5. Nguyên nhân của hiện tượng này là do độ tan của etoricoxib tăng theo pH môi trường. Ở pH 7,4 và 8,5, độ tan của etoricoxib cao khiến tốc độ kết tủa chậm; đồng thời, nồng độ dược chất trong dung dịch lớn làm tăng khả năng hình thành các tiểu phân nano với kích thước lớn và kém đồng nhất. Ngược lại, ở pH 5,5, độ tan của etoricoxib thấp hơn, hệ nhanh đạt đến trạng thái quá bão

hòa, điều này đã giúp quá trình kết tủa diễn ra nhanh và đồng đều hơn, từ đó tạo ra các tiểu phân nano nhỏ hơn với phân bố kích thước hẹp hơn [42].

2.2.2.2. Kết tủa do thay đổi dung môi

Nguyên lý của phương pháp kết tủa do thay đổi dung môi dựa trên sự khác biệt về độ tan của dược chất trong hai loại dung môi có khả năng trộn lẫn với nhau, gồm một dung môi hòa tan (dược chất tan tốt) và một đối dung môi (dược chất không tan hoặc rất ít tan). Ban đầu, dược chất được hòa tan hoàn toàn trong dung môi hòa tan, sau đó đem dung dịch này trộn nhanh với đối dung môi. Sự khuếch tán của dung môi hòa tan vào trong đối dung môi tạo nên trạng thái quá bão hòa cục bộ và là động lực cho quá trình kết tủa dược chất [43].

Việc lựa chọn được đối dung môi và dung môi hoà tan thích hợp sẽ quyết định đến sự thành công của phương pháp bào chế tiểu phân nano tinh thể này. Chẳng hạn với các NSAID, khi tồn tại ở dạng acid, chúng rất ít tan trong nước nên nước hay được lựa chọn là đối dung môi trong nhiều nghiên cứu. Trong khi đó, các dung môi hoà tan tốt dược chất NSAID và có khả năng trộn lẫn với nước thường được sử dụng là ethanol, glycerin, propylen glycol và aceton [44, 45]. Trong đối dung môi, thường bổ sung thêm các tá dược có tác dụng ổn định trạng thái phân tán của hệ nano tinh thể như HPMC, Pluronic F127, L-leucine và D-manitol [45].

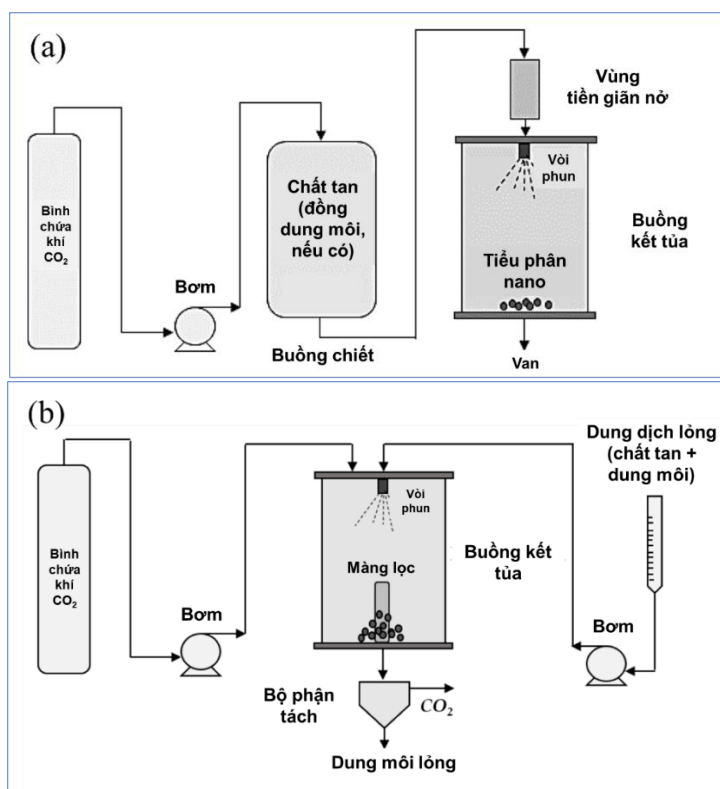
Tỉ lệ phối hợp giữa dung môi và đối dung môi có ảnh hưởng quan trọng đến quá trình hình thành các tiểu phân nano. Bởi vì, sự kết tinh xảy ra khi các phân tử dược chất va chạm và kết hợp với nhau, mà tần suất va chạm này phụ thuộc vào nồng độ dược chất trong môi trường kết tủa. Khi tỉ lệ đối dung môi tăng, thể tích môi trường kết tủa tăng, nồng độ dược chất trong môi trường kết tủa giảm, dẫn đến khoảng cách giữa các phân tử tăng và tần suất va chạm giữa các phân tử giảm. Điều này đã làm chậm quá trình hình thành mầm tinh thể và ngăn cản sự phát triển của các tinh thể có kích thước lớn. Bên cạnh đó, tỉ lệ đối dung môi cao giúp tạo ra trạng thái quá bão hòa nhanh hơn nên kích thước tiểu phân nano thu được thường nhỏ hơn [44].

Ngoài các yếu tố thuộc về dung môi thì nhiệt độ môi trường kết tủa cũng đóng một vai trò quan trọng trong việc kiểm soát kích thước tiểu phân nano tinh thể. Theo lý thuyết, tốc độ tạo mầm tinh thể tỷ lệ nghịch với nhiệt độ môi trường kết tủa. Cụ thể, ở nhiệt độ thấp, độ tan của dược chất và tốc độ khuếch tán dược chất từ dung môi hoà tan sang đối dung môi đều giảm, dẫn đến sự lớn dần của các mầm tinh thể bị hạn chế nên kích thước tiểu phân nano thu được thường nhỏ. Ngược lại, ở nhiệt độ cao, độ tan của dược chất trong đối dung môi tăng lên, hệ lâu đạt đến trạng thái quá bão hòa nên kích thước tiểu phân nano thu được sẽ lớn hơn [44].

2.2.2.3. Kết tủa trong chất lỏng siêu tới hạn

Trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu khác nhau trên thế giới đã được tiến hành nhằm hiện thực hoá mục tiêu tạo ra tiểu phân nano NSAID bằng cách áp dụng công nghệ chất lỏng siêu tới hạn [46-48]. Phương pháp kết tủa trong chất lỏng siêu tới hạn phù hợp với các dược chất

không bền với nhiệt, cho phép tạo ra các tiểu phân nano có độ tinh khiết cao hơn và phân bố kích thước đồng đều hơn. Trong số các chất lỏng siêu tới hạn đã được nghiên cứu, carbon dioxyd siêu tới hạn (scCO_2) được sử dụng phổ biến nhất nhờ có nhiệt độ và áp suất tới hạn tương đối thấp ($31,1^\circ\text{C}$ và $73,8\text{ bar}$), không gây độc tính và chi phí rẻ. Bên cạnh đó, các đặc tính dung môi và khả năng hoà tan chọn lọc của scCO_2 có thể được điều chỉnh liên tục thông qua việc thay đổi các điều kiện vận hành như nhiệt độ và áp suất [46]. Tuy thuộc vào việc sử dụng scCO_2 làm dung môi hay đối dung môi mà các phương pháp kết tủa khác nhau đã lần lượt được ra đời, trong đó nổi bật nhất là phương pháp giãn nở nhanh trong dung môi siêu tới hạn (Rapid Expansion of Supercritical Solution - RESS) và phương pháp kết tủa trong đối dung môi siêu tới hạn (Supercritical AntiSolvent precipitation – SAS) (Hình 2).



Hình 2. Một số phương pháp kết tủa trong chất lỏng siêu tới hạn: (a) phương pháp giãn nở nhanh trong dung môi siêu tới hạn (RESS), (b) phương pháp kết tủa trong đối dung môi siêu tới hạn (SAS) [49].

i) Phương pháp giãn nở nhanh trong dung môi siêu tới hạn

Trong phương pháp RESS (Hình 2a), scCO_2 được sử dụng như một dung môi hoà tan. Trước tiên, khí CO_2 được dẫn vào buồng chiết (bình bão hòa) đang chứa sẵn dược chất và một số đồng dung môi khác. Tại đây, áp suất và nhiệt độ của buồng chiết được điều chỉnh một cách thích hợp để CO_2 chuyển sang trạng thái siêu tới hạn và hoà tan dược chất. Sau đó, dung dịch bão hoà dược chất này được đưa qua vùng tiền giãn nở đang được duy trì ở nhiệt độ cao hơn so với buồng chiết. Khi hỗn hợp chất tan và scCO_2 giãn nở nhanh qua vòi phun vào buồng kết tủa (buồng thu sản phẩm), áp suất giảm đột ngột xuống gần áp suất khí quyển, CO_2 dẫn chuyển về dạng khí, khả năng hoà tan dược chất giảm, hiện tượng quá bão hòa xảy ra, dẫn đến sự kết tủa nhanh của dược chất [49].

Trong phương pháp RESS, sự có mặt của đồng dung môi là không bắt buộc. Tuy nhiên, theo một số nghiên cứu, việc bổ sung thêm đồng dung môi sẽ giúp thay đổi độ phân cực của scCO_2 , từ đó làm tăng khả năng hoà tan dược chất của scCO_2 [46, 50]. Tuy nhiên, nếu sử dụng quá nhiều đồng dung môi thì mức độ tương tác giữa dược chất và scCO_2 sẽ giảm, dẫn đến hiện tượng kết tủa và tăng kích thước tiểu phân dược chất [46].

Nhìn chung, khi tăng áp suất của buồng chiết thì kích thước của các tiểu phân dược chất sẽ trở nên nhỏ hơn và đồng đều hơn. Nguyên nhân của hiện tượng này có thể được giải thích như sau. Khi áp suất của buồng chiết tăng, mật độ phân tử của chất lỏng siêu tới hạn tăng, dẫn đến làm tăng khả năng hoà tan dược chất của chất lỏng siêu tới hạn, từ đó giúp nồng độ dược chất trong chất lỏng siêu tới hạn trở nên cao hơn. Theo lý thuyết, khi nồng độ dược chất tăng, quá trình hình thành mầm tinh thể trong giai đoạn giãn nở diễn ra nhanh hơn, kết quả là kích thước tiểu phân dược chất thu được trở nên nhỏ hơn. Tuy nhiên, nếu áp suất tăng quá cao thì hiện tượng này sẽ diễn ra theo chiều hướng ngược lại. Điều này có thể là do: lúc này, quá trình phát triển của hạt đã lấn át hoàn toàn quá trình hình thành mầm tinh thể; đồng thời, dưới áp suất cao, các mầm tinh thể đứng sát lại gần nhau hơn, dẫn đến trong quá

trình phát triển, một hạt sẽ chứa nhiều mầm nhân và trở nên lớn hơn so với bình thường [46].

Bên cạnh áp suất, nhiệt độ của buồng chiết cũng tác động lên kích thước tiểu phân, cụ thể: kích thước tiểu phân dược chất giảm khi nhiệt độ tăng và sự thay đổi này càng trở nên rõ rệt hơn khi ở áp suất thấp [46]. Tuy nhiên, đến một giới hạn nhất định, nếu tiếp tục tăng nhiệt độ buồng chiết thì kích thước hạt lại tăng. Bởi vì: nhiệt độ tăng làm tăng mạnh nồng độ dược chất hoà tan. Trong quá trình giãn nở, nồng độ dược chất quá cao làm tăng khả năng kết tụ giữa các tiểu phân dược chất, dẫn đến kích thước hạt thu được trở nên lớn hơn [51].

ii) Phương pháp kết tủa trong đôi dung môi siêu tới hạn

Trong phương pháp SAS (hình 2b), scCO_2 được sử dụng như một đôi dung môi (không có khả năng hoà tan dược chất). Vì vậy, trước hết, dược chất cần được hoà tan trong một dung môi hữu cơ thích hợp. Dung môi này cần đáp ứng các yêu cầu sau: (1) có khả năng trộn lẫn hoàn toàn với scCO_2 trong điều kiện vận hành; (2) dược chất tan tốt trong dung môi hữu cơ nhưng không tan trong hỗn hợp của dung môi hữu cơ và scCO_2 . Một số dung môi hữu cơ thường được sử dụng trong các nghiên cứu bao gồm dimethyl sulfoxid, ethanol, methanol và acetone. Khi dung dịch chứa dược chất và dung môi hữu cơ được phun vào buồng kết tủa đã chứa sẵn scCO_2 , scCO_2 sẽ nhanh chóng khuếch tán vào pha dung môi hữu cơ, làm giảm khả năng hoà tan của dung môi, tạo ra trạng thái quá bão hòa và dẫn đến sự kết tủa của dược chất dưới dạng các hạt mịn. Các tiểu phân dược chất được thu lại trên màng lọc ở đáy buồng kết tủa, trong khi scCO_2 và dung môi hữu cơ đi xuyên qua màng lọc, rồi được loại bỏ khỏi hệ thống [49].

Đối với phương pháp SAS, nồng độ dược chất trong dung dịch của dung môi hữu cơ ban đầu có ảnh hưởng đến kích thước tiểu phân nano thu được, tuy nhiên, cơ chế của sự ảnh hưởng này tương đối phức tạp. Một mặt, nồng độ dược chất tăng làm tăng tốc độ kết tủa, dẫn đến quá trình phát triển của các hạt từ mầm tinh thể diễn ra mạnh mẽ hơn, kết quả là kích thước của tiểu phân dược chất thu được tăng. Mặt khác, việc

tăng nồng độ dược chất trong dung dịch ban đầu sẽ tạo ra mức độ quá bão hòa cao hơn và do đó dẫn đến kích thước hạt nhỏ hơn. Thực tế, trong quy trình SAS, hai cơ chế này luôn diễn ra đồng thời và cạnh tranh trực tiếp với nhau. Tùy thuộc vào điều kiện vận hành (nhiệt độ, áp suất), một trong hai cơ chế sẽ chiếm ưu thế, từ đó quyết định tiêu phân dược chất thu được có kích thước lớn hay nhỏ. Vì vậy, việc khảo sát nồng độ dung dịch dược chất ban đầu đối với quy trình SAS là vô cùng quan trọng [46].

Nhiệt độ buồng kết tủa cũng là một yếu tố có thể ảnh hưởng đến sự hình thành nano tinh thể dược chất. Mezzomo và cộng sự (năm 2014) đã tiến hành nghiên cứu giảm kích thước natri ibuprofen xuống đến cỡ nano bằng phương pháp SAS, trong đó acetone được sử dụng làm dung môi hữu cơ, còn nhiệt độ và áp suất buồng kết tủa lần lượt là 35-55°C và 80-140 bar. Kết quả của nghiên cứu cho thấy: ở cùng một điều kiện áp suất, lượng tiêu phân nano kết tủa ở 35°C lớn hơn nhiều so với ở 45°C, trong khi đó, ở 55°C, không thu được bất kì tiêu phân dược chất rắn nào trong buồng kết tủa. Nguyên nhân là do: khi nhiệt độ tăng, độ tan của natri ibuprofen trong scCO₂ tăng, dẫn đến khả năng kết tủa dược chất giảm. Do vậy, phương pháp SAS thường được

ưu tiên thực hiện ở nhiệt độ thấp, gần với nhiệt độ tới hạn của CO₂ [47].

2.3. Một số phương pháp kết hợp

Dù là phương pháp phân chia hay phương pháp kết tụ thì đều có những ưu nhược điểm riêng, phù hợp với tính chất của một số loại dược chất và đòi hỏi thiết bị sản xuất cụ thể. Mặc dù việc kết hợp hai hay nhiều phương pháp khác nhau trong quá trình bào chế hệ nano tinh thể là tương đối phức tạp nhưng nó sẽ giúp khắc phục nhược điểm của từng phương pháp khi dùng riêng lẻ, từ đó gia tăng hiệu quả giảm kích thước hạt. Đồng thời, việc kết hợp không giới hạn các phương pháp phân chia với các phương pháp kết tụ đã tạo nên sự phong phú, đa dạng cho nhóm phương pháp kết hợp trong nghiên cứu phát triển hệ nano tinh thể, từ đó giúp mở rộng đối tượng áp dụng lên nhiều loại dược chất khác nhau. Hiện nay, nổi bật nhất trong nhóm các phương pháp kết hợp là công nghệ Nanoedge® do Baxter phát triển và công nghệ SmartCrystal® (H42, H69, H96, CT) do Abbott phát triển [52]. Bảng 4 trình tóm tắt một số phương pháp lai tiềm năng đã và đang được ứng dụng trong bào chế hệ nano tinh thể của các dược chất NSAID.

Bảng 4. Một số phương pháp lai được ứng dụng trong bào chế nano tinh thể

Tên công nghệ	Cách tiến hành	Ý nghĩa/lợi thế	Dược chất đã áp dụng
Nanoedge®	Đầu tiên, dược chất được kết tủa nhờ đối dung môi. Sau đó, tiến hành nghiên cứu nhỏ kết tủa tới kích thước nano bằng thiết bị đồng nhất hoá áp suất cao [53].	- Các tiêu phân dược chất thu được từ phương pháp kết tủa có kích thước nhỏ, giúp tránh tắc van thiết bị đồng nhất hoá áp suất cao [6]. - Quá trình đồng nhất hóa giúp tăng hiệu quả giảm kích thước hạt; đồng thời, ngăn ngừa sự phát triển hạt thứ cấp và hiện tượng Ostwald Ripening trong phương pháp kết tủa, từ đó giúp phân bố kích thước hạt trở nên đồng đều hơn [54].	Carbamazepin, prednisolon, nabumeton [53]
SmartCrystal®:			
H42	Dung dịch dược chất được đem đi phun sấy, sau đó đưa bột thu được vào thiết bị đồng nhất hoá áp suất cao để làm giảm kích thước xuống cỡ nm [55].	- Nhờ có quá trình phun sấy mà đến giai đoạn đồng nhất hoá áp suất cao, chỉ cần một số ít chu kì nghiền đã thu được hệ nano có kích thước mong muốn. Từ đó, giúp tiết kiệm năng lượng, giảm mài mòn thiết bị và hạn chế nhiễm tạp kim loại vào sản phẩm [55].	Amphotericin B, ibuprofen, glibenclamid, hydrocortison acetat [55]

H69	Trộn dung dịch dược chất với đối dung môi tại vùng năng lượng cao của thiết bị đồng nhất hoá áp suất cao. Dược chất vừa kết tủa sẽ bị chia nhỏ đến kích thước nano bởi hiện tượng xâm thực trong thiết bị đồng nhất hoá áp suất cao [56].	- Tương tự công nghệ Nanoedge®. - Giảm thời gian chờ giữa giai đoạn kết tủa và giai đoạn nghiền trong máy đồng nhất hoá áp suất cao.	Ibuprofen [57]
H96	Dung dịch dược chất được đem đi đông khô, sau đó được đưa vào thiết bị đồng nhất hoá áp suất cao để làm giảm kích thước xuống cỡ nm [58].	Nhờ quá trình đông khô, tá dược hỗ trợ làm thay đổi điện tích bề mặt dễ dàng phủ đều lên bề mặt tiểu phân dược chất, kết quả là trị tuyệt đối thế zeta của hệ nano thu được tăng lên đáng kể [58].	Meloxicam [34]
CT	Dược chất được đem đi nghiền bi trước để làm giảm sơ bộ kích thước, sau đó được đưa vào thiết bị đồng nhất hoá áp suất cao để làm giảm kích thước xuống cỡ nm [59].	- Sự kết hợp giữa nghiền bi và đồng nhất hóa áp suất cao tạo ra hệ nano có độ ổn định vật lý cao hơn so với khi chỉ sử dụng phương pháp nghiền bi [59]. - Việc nghiền sơ bộ bằng phương pháp nghiền bi giúp giảm áp suất và số chu kỳ nghiền cần thiết trong giai đoạn đồng nhất hoá áp suất cao so với trường hợp chỉ sử dụng phương pháp này đơn lẻ. Nhờ đó, tránh được hiện tượng quá nhiệt trong quá trình nghiền và hạn chế sự mài mòn thiết bị đồng nhất hoá áp suất cao [59].	Quercetin [60], meloxicam [61]

3. Kết luận

Hệ nano tinh thể có tiềm năng to lớn trong việc cải thiện sinh khả dụng của các dược chất kém tan trong nước nói chung và nhóm thuốc kháng viêm không steroid nói riêng. Sự ra đời và phát triển của nhiều phương pháp bào chế khác nhau (bao gồm phương pháp phân chia, phương pháp kết tụ và phương pháp kết hợp) đã làm gia tăng đáng kể số lượng dược chất được bào chế ở kích thước nano, từ đó thúc đẩy sự xuất hiện ngày càng nhiều các sản phẩm thuốc chứa hệ nano tinh thể trên thị trường. Tùy thuộc vào đặc tính riêng của từng dược chất mà phương pháp bào chế phù hợp nhất sẽ được lựa chọn. Việc khai thác hiệu quả các ưu điểm, đồng thời khắc phục các hạn chế của từng phương pháp bào chế không chỉ giúp nâng cao chất lượng sản phẩm mà còn góp phần tối ưu hóa chi phí sản xuất. Tuy nhiên, việc giải quyết các thách thức kỹ thuật trong quá trình bào chế hệ nano tinh thể vẫn còn tương đối phức tạp và đòi hỏi nhiều nghiên cứu

chuyên sâu. Các thông số liên quan đến nguyên liệu, thiết bị và quy trình sản xuất của từng phương pháp đã trình bày ở trên đều có ảnh hưởng đáng kể đến đặc tính chất lượng của hệ nano tinh thể. Đây chính là cơ sở lý thuyết quan trọng cho việc sàng lọc các yếu tố đầu vào và áp dụng thiết kế thí nghiệm nhằm phân tích một cách có hệ thống ảnh hưởng của các thông số quan trọng đến quá trình sản xuất hệ nano tinh thể. Từ đó, có thể thiết lập các điều kiện quy trình tối ưu để thu được hệ nano tinh thể có kích thước mong muốn với độ ổn định cao.

Tài liệu tham khảo

- [1] V. Verma et al., Production and Isolation of Pharmaceutical Drug Nanoparticles, International Journal of Pharmaceutics, Vol. 603, 2021, pp. 120708, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120708>.
- [2] D. V. Bhalani et al., Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and

- Therapeutics, Biomedicines, Vol. 10, No. 9, 2022, pp. 2055,
<https://doi.org/10.3390/biomedicines10092055>.
- [3] L. Gao et al., Drug Nanocrystals for The Formulation of Poorly Soluble Drugs and Its Application as a Potential Drug Delivery System, *Journal of Nanoparticle Research*, Vol. 10, No. 5, 2008, pp. 845-862,
<https://doi.org/10.1007/s11051-008-9357-4>.
 - [4] Y. Singh et al., Nanoemulsion: Concepts, Development and Applications in Drug Delivery, *Journal of Controlled Release*, Vol. 252, 2017, pp. 28-49,
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.03.008>.
 - [5] C. J. Carling, A. Pekkari, Bead Milled Drug Nanocrystal Suspensions Fine Enough to Pass Through 0.22 μm Sterilization Filters, *JCIS Open*, Vol. 9, 2023, pp. 100075,
<https://doi.org/10.1016/j.jciso.2023.100075>.
 - [6] J. P. Möschwitzer, Drug Nanocrystals in the Commercial Pharmaceutical Development Process, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 453, No. 1, 2013, pp. 142-156,
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.09.034>.
 - [7] I. S. Mohammad et al., Drug Nanocrystals: Fabrication Methods and Promising Therapeutic Applications, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 562, 2019, pp. 187-202,
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.02.045>.
 - [8] P. Lhagham et al., Drug Nanocrystals: Surface Engineering and Its Applications in Targeted Delivery, *iScience*, Vol. 27, No. 11, 2024, pp. 111185,
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.111185>.
 - [9] C. M. Keck and R. H. Müller, Drug Nanocrystals of Poorly Soluble Drugs Produced by High Pressure Homogenisation, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Vol. 62, No. 1, 2006, pp. 3-16,
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2005.05.009>.
 - [10] Z. Ding et al., Enhanced Oral Bioavailability of Celecoxib Nanocrystalline Solid Dispersion based on Wet Media Milling Technique: Formulation, Optimization and *In Vitro/In Vivo* Evaluation, *Pharmaceutics*, Vol. 11, No. 7, 2019,
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11070328>.
 - [11] M. Ochi et al., Development of Nanocrystal Formulation of Meloxicam with Improved Dissolution and Pharmacokinetic Behaviors, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 474, No. 1, 2014, pp. 151-156,
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.08.022>.
 - [12] S. Kumar and D. J. Burgess, Wet Milling Induced Physical and Chemical Instabilities of Naproxen Nano-Crystalline Suspensions, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 466, No. 1, 2014, pp. 223-232,
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.03.021>.
 - [13] L. Casula et al., Nanosuspension-Based Dissolvable Microneedle Arrays to Enhance Diclofenac Skin Delivery, *Pharmaceutics*, Vol. 15, No. 9, 2023, pp. 2308,
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15092308>.
 - [14] A. Ouranidis et al., Overcoming the Solubility Barrier of Ibuprofen by the Rational Process Design of a Nanocrystal Formulation, *Pharmaceutics*, Vol. 12, No. 10, 2020,
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12100969>.
 - [15] P. A. Mura et al., Preparation of Glyburide Nanocrystals with Improved Dissolution Properties by Dry-Ball- and Wet-Bead- Milling: Systematic Comparison by Experimental Design of the Performance of the Two Methods, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, Vol. 91, 2024, pp. 105222,
<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.105222>.
 - [16] K. Sigfridsson et al., Sustained Release and Improved Bioavailability in Mice after Subcutaneous Administration of Griseofulvin as Nano- and Microcrystals, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 566, 2019, pp. 565-572,
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.06.015>.
 - [17] T. Gulsun et al., Design and Characterization of Nanocrystal Formulations Containing Ezetimibe, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, Vol. 59, No. 1, 2011, pp. 41-45.
 - [18] G. Guner et al., Comparative Analysis of Polystyrene versus Zirconia Beads on Breakage Kinetics, Heat Generation, and Amorphous Formation during Wet Bead Milling, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 114, No. 2, 2025, pp. 1175-1185,
<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2024.11.029>.
 - [19] G. Guner et al., Use of Bead Mixtures as a Novel Process Optimization Approach to Nanomilling of Drug Suspensions, *Pharmaceutical Research*, Vol. 38, No. 7, 2021, pp. 1279-1296,
<https://doi.org/10.1007/s11095-021-03064-2>.
 - [20] H. Tanaka et al., Development of Novel Bead Milling Technology with Less Metal Contamination by pH Optimization of the Suspension Medium, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, Vol. 69, No. 1, 2021, pp. 81-85,
<https://doi.org/10.1248/cpb.c20-00623>.
 - [21] I. Funahashi et al., Novel Contamination-Free Wet Milling Technique Using Ice Beads for Poorly Water-Soluble Compounds, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 563, 2019, pp. 413-425,
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.04.008>.

- [22] Y. Uemoto et al., Cryo-Milling Using a Spherical Sugar: Contamination-Free Media Milling Technology, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 136, 2019, pp. 104934, <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.05.012>.
- [23] G. Guner et al., Do Mixtures of Beads with Different Sizes Improve Wet Stirred Media Milling of Drug Suspensions?, *Pharmaceutics*, Vol. 15, No. 9, 2023, p. 2213, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15092213>
- [24] M. Colombo et al., *In Situ* Determination of the Saturation Solubility of nanocrystals of Poorly Soluble Drugs for Dermal Application, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 521, No. 1, 2017, pp. 156-166, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.02.030>.
- [25] L. Peltonen, Design Space and QbD Approach for Production of Drug Nanocrystals by Wet Media Milling Techniques, *Pharmaceutics*, Vol. 10, No. 3, 2018, pp. 104, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030104>.
- [26] K. S. Yadav, K. Kale, High Pressure Homogenizer in Pharmaceuticals: Understanding Its Critical Processing Parameters and Applications, *Journal of Pharmaceutical Innovation*, Vol. 15, No. 4, 2020, pp. 690-701, <https://doi.org/10.1007/s12247-019-09413-4>.
- [27] J. Kluge et al., High Pressure Homogenization of Pharmaceutical Solids, *The Journal of Supercritical Fluids*, Vol. 66, 2012, pp. 380-388, <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2012.01.009>.
- [28] V. Gall et al., Cavitation Patterns in High-Pressure Homogenization Nozzles with Cylindrical Orifices: Influence of Mixing Stream in Simultaneous Homogenization and Mixing, *Experimental and Computational Multiphase Flow*, Vol. 4, No. 2, 2022, pp. 156-164, <https://doi.org/10.1007/s42757-020-0088-9>.
- [29] J. He et al., Preparation and Evaluation of Celecoxib Nanosuspensions for Bioavailability Enhancement, *RSC Advances*, Vol. 7, No. 22, 2017, pp. 13053-13064, <https://doi.org/10.1039/C6RA28676C>.
- [30] K. P. Krause et al., Heavy Metal Contamination of Nanosuspensions Produced by High-Pressure Homogenisation, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 196, No. 2, 2000, pp. 169-172, [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(99\)00414-7](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(99)00414-7).
- [31] S. A. Kulkarni, A. S. Myerson, Methods for Nano-Crystals Preparation, in *Engineering Crystallography: From Molecule to Crystal to Functional Form*, K. J. Roberts, R. Docherty, and R. Tamura, Eds. Dordrecht: Springer Netherlands, 2017, pp. 275-287.
- [32] F. Lai et al., Diclofenac Nanosuspensions: Influence of Preparation Procedure and Crystal Form on Drug Dissolution Behaviour, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 373, No. 1, 2009, pp. 124-132, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.01.024>.
- [33] F. Lai et al., Formulation Strategy and Evaluation of Nanocrystal Piroxicam Orally Disintegrating Tablets Manufacturing by Freeze-Drying, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 467, No. 1, 2014, pp. 27-33, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.03.047>.
- [34] T. Liu et al., Systematical Investigation of Different Drug Nanocrystal Technologies to Produce Fast Dissolving Meloxicam Tablets, *AAPS PharmSciTech*, Vol. 19, No. 2, 2018, pp. 783-791, <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0889-8>.
- [35] O. A. Aksoy et al., Preparation of Piroxicam Nanosuspensions by High Pressure Homogenization and Evaluation of Improved Bioavailability, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol. 49, No. 12, 2023, pp. 715-722, <https://doi.org/10.1080/03639045.2023.2256856>.
- [36] J. P. Möschwitzer and R. H. Müller, Factors Influencing the Release Kinetics of Drug Nanocrystal-Loaded Pellet Formulations, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol. 39, No. 5, 2013, pp. 762-769, [10.3109/03639045.2012.702347](https://doi.org/10.3109/03639045.2012.702347).
- [37] S. Gora et al., Nanosizing of Valsartan by High Pressure Homogenization to Produce Dissolution Enhanced Nanosuspension: Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Study, *Drug Delivery*, Vol. 23, No. 3, 2016, pp. 930-940, [10.3109/10717544.2014.923066](https://doi.org/10.3109/10717544.2014.923066).
- [38] A. Simões et al., A Quality by Design Framework for Developing Nanocrystal Bioenabling Formulations, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 646, 2023, pp. 123393, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123393>.
- [39] K. Baba, K. Nishida, Steroid Nanocrystals Prepared Using the Nano Spray Dryer B-90, *Pharmaceutics*, Vol. 5, No. 1, 2013, pp. 107-14, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics5010107>.
- [40] S. Jadhav et al., Comparison of Downstream Processing of Nanocrystalline Solid Dispersion and Nanosuspension of Diclofenac Acid to Develop Solid Oral Dosage Form, *Pharmaceutics*, Vol. 12, No. 11, 2020, pp. 1015, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12111015>.
- [41] R. P. Aquino et al., Nanospray Drying as a Novel Technique for the Manufacturing of Inhalable NSAID Powders, *The Scientific World Journal*,

- Vol. 2014, 2014, pp. 838410,
<https://doi.org/10.1155/2014/838410>.
- [42] L. M. Ahmed et al., Nanocrystals as a Promising Approach for Enhancing Solubility and Dissolution of Etoricoxib Using Box–Behnken Design, *Scientific Reports*, Vol. 15, No. 1, 2025, pp. 29347, <https://doi.org/10.1038/s41598-025-12837-3>.
- [43] M. Kakran et al., Preparation of Nanoparticles of Poorly Water-Soluble Antioxidant Curcumin by Antisolvent Precipitation Methods, *Journal of Nanoparticle Research*, Vol. 14, No. 3, 2012, pp. 757, <https://doi.org/10.1007/s11051-012-0757-0>.
- [44] N. Van Khanh et al., Preparation of Aspirin Nanosuspension by Antisolvent Precipitation Method, *VNU Journal of Science: Medical and Pharmaceutical Sciences*, Vol. 37, No. 3, 2021, <https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4294>.
- [45] A. Afrose et al., Preparation of Ibuprofen Microparticles by Antisolvent Precipitation Crystallization Technique: Characterization, Formulation, and *In Vitro* Performance, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 107, No. 12, 2018, pp. 3060-3069, <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.07.030>.
- [46] A. Montes et al., Processing Naproxen with Supercritical CO₂, *The Journal of Supercritical Fluids*, Vol. 75, 2013, pp. 21-29, <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2012.12.016>.
- [47] N. Mezzomo et al., Nanosizing of Sodium Ibuprofen by SAS Method, *Powder Technology*, Vol. 270, 2015, pp. 378-386, <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2014.10.036>.
- [48] Y. Tozuka et al., A Combinational Supercritical CO₂ System for Nanoparticle Preparation of Indomethacin, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 386, No. 1, 2010, pp. 243-248, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.10.044>.
- [49] P. Franco and I. De Marco, Nanoparticles and Nanocrystals by Supercritical CO₂-Assisted Techniques for Pharmaceutical Applications: A Review, *Applied Sciences*, Vol. 11, No. 4, 2021, p. 1476, <https://doi.org/10.3390/app11041476>.
- [50] D. Suleiman et al., Solubility of Anti-Inflammatory, Anti-Cancer, and Anti-HIV Drugs in Supercritical Carbon Dioxide, *Journal of Chemical & Engineering Data*, Vol. 50, No. 4, 2005, pp. 1234-1241, <https://doi.org/10.1021/je049551l>.
- [51] N. Yildiz et al., Micronization of Salicylic Acid and Taxol (Paclitaxel) by Rapid Expansion of Supercritical Fluids (RESS), *The Journal of Supercritical Fluids*, Vol. 41, No. 3, 2007, pp. 440-451, <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2006.12.012>.
- [52] R. Shegokar and R. H. Müller, Nanocrystals: Industrially Feasible Multifunctional Formulation Technology for Poorly Soluble Actives, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 399, No. 1, 2010, pp. 129-139, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.07.044>.
- [53] J. E. Kipp et al., Microprecipitation Method for Preparing Submicron Suspensions, USA Patent US6607784B2, 2003.
- [54] K. M. Raghava Srivalli and B. Mishra, Drug Nanocrystals: A Way Toward Scale-Up, *Saudi Pharmaceutical Journal*, Vol. 24, No. 4, 2016, pp. 386-404, <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2014.04.007>.
- [55] J. Moschwitz, Method for Producing Ultrafine Submicronic Suspensions, Germany Patent US8034381B2, 2011.
- [56] R. H. MÜLLER and J. Möschwitzer, Method and Device for Producing Very Fine Particles and Coating such Particles, Germany Patent WO2007051520A2, 2007.
- [57] B. Sinha et al., Systematic Investigation of the Cavi-Precipitation Process for the Production of Ibuprofen Nanocrystals, *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 458, No. 2, 2013, pp. 315-323, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.10.025>.
- [58] J. Möschwitzer, A. Lemke, Method for Carefully Producing Ultrafine Particle Suspensions and Ultrafine Particles and Use Thereof, Germany Patent WO2006108637A2, 2006.
- [59] R. Petersen, Nanocrystals for Use in Topical Cosmetic Formulations and Method of Production Thereof, USA Patent WO2008058755A1, 2008.
- [60] T. Hatahet et al., Dermal Quercetin Smartercrystals®: Formulation Development, Antioxidant Activity and Cellular Safety, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Vol. 102, 2016, pp. 51-63, <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.03.004>.
- [61] R. Ambrus et al., Smartercrystals for Efficient Dissolution of Poorly Water-Soluble Meloxicam, *Pharmaceutics*, Vol. 14, No. 2, 2022, pp. 245, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020245>.