



Review Article

An Introduction to Nanocrystal-Based Extended-release Injections

Tran Khac Manh, Pham Thi Minh Hue, Tran Thi Hai Yen*

Hanoi University of Pharmacy, 17-19 Le Thanh Tong, Cua Nam, Hanoi, Vietnam

Received 5th March 2026

Revised 6th April 2026; Accepted 19th May 2026

Abstract: Nanocrystals are carrier-free drug delivery systems consisting of pure drug particles exhibiting diameters under $1\mu\text{m}$, coated by a thin layer of stabilizers. This article provides a comprehensive overview of nanocrystal-based extended injections, covering their fundamental concepts, drug release mechanisms, key excipients, and advanced manufacturing methods. The information from this review indicate that nanocrystals optimize drug loading capacity and enable the development of long-acting injectable formulations. This is achieved through the formation of primary or secondary "drug depots" at the injection site (intramuscular or subcutaneous administration) or passive accumulation in tumor tissues (intravenous administration). Furthermore, surface modification with specific ligands allows these nanosystems to bypass biological barriers and achieve active targeting. Regarding production, two primary manufacturing strategies top-down and bottom-up technologies are discussed. The information confirms the significant potential of nanocrystals in enhancing therapeutic efficacy and patient compliance for the treatment of chronic diseases, including schizophrenia, HIV, and cancer.

Keywords: nanocrystals, extended-release injections, drug depots, enhanced permeability and retention (EPR).

* Corresponding author.

E-mail address: yentth@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4928>

Giới thiệu về thuốc tiêm giải phóng kéo dài dựa trên nano tinh thể

Trần Khắc Mạnh, Phạm Thị Minh Huệ, Trần Thị Hải Yến*

Trường Đại học Dược Hà Nội, 17-19 Lê Thánh Tông, Cửa Nam, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 5 tháng 3 năm 2026

Chỉnh sửa ngày 6 tháng 4 năm 2026; Chấp nhận đăng ngày 19 tháng 5 năm 2026

Tóm tắt: Nano tinh thể là hệ phân tán các tiểu phân dược chất rắn với kích thước dưới $1\mu\text{m}$ được bao phủ bởi lớp mỏng chất ổn định mà không cần chất mang. Bài viết này trình bày tổng quan về hệ nano tinh thể dùng đường tiêm có tác dụng kéo dài giải phóng dược chất, bao gồm khái niệm về nano tinh thể, cơ chế giải phóng dược chất, các thành phần tá dược then chốt và phương pháp bào chế. Kết quả hệ thống hóa cho thấy nano tinh thể giúp tối ưu hóa tải lượng thuốc, cho phép phát triển các hệ giải phóng kéo dài thông qua việc hình thành các "kho dự trữ thuốc" tại vị trí tiêm (đường tiêm bắp hoặc tiêm dưới da) hoặc tích lũy tại khối u (đường tiêm tĩnh mạch). Việc biến đổi bề mặt bằng các phối tử giúp hệ nano vượt qua hàng rào sinh học và hướng đích chủ động. Về sản xuất, bài tổng quan trình bày hai phương pháp bào chế chính bao gồm phân chia (top-down) và kết tụ tiểu phân (bottom-up). Thông tin tổng hợp trong bài viết khẳng định triển vọng của nano tinh thể trong việc nâng cao hiệu quả điều trị và sự tuân thủ của bệnh nhân đối với các bệnh lý mạn tính như tâm thần phân liệt, HIV và ung thư.

Từ khóa: Nano tinh thể, thuốc tiêm giải phóng kéo dài, kho dự trữ thuốc, lưu giữ và tăng thấm tăng cường

1. Khái niệm

Sự ra đời của các dạng thuốc tiêm giải phóng kéo dài xuất phát từ nhu cầu cấp thiết trong việc tối ưu hóa liệu pháp điều trị các bệnh lý mạn tính và nghiêm trọng như HIV/AIDS, tâm thần phân liệt, ung thư và viêm gan. Đối với các bệnh lý này, bệnh nhân thường phải duy trì việc dùng thuốc hàng ngày trong nhiều năm, dẫn đến khó khăn trong việc tuân thủ phác đồ điều trị [1, 2]. So với các dạng bào chế quy ước, thuốc tiêm giải phóng kéo dài mang lại những ưu điểm vượt trội nhờ khả năng duy trì nồng độ dược chất ổn định trong huyết tương, giúp giảm thiểu độc tính và tần suất sử dụng. Trong đó, chiến lược nano tinh thể được sử dụng rộng rãi để cải thiện đặc tính

của các dược chất khó tan thường sử dụng trong hóa trị liệu ung thư, virus và tâm thần phân liệt [1].

Nano tinh thể được định nghĩa là một hệ phân tán bao gồm dược chất rắn, tinh khiết, không có chất mang, được phân tán trong môi trường lỏng, với kích thước tiểu phân trung bình nằm trong khoảng nanomet, điển hình từ 10 đến 1000 nm [3, 4]. Sự khác biệt cốt lõi giữa nano tinh thể và các hệ mang thuốc khác như nano polyme, nano lipid hay nano polyme-lipid nằm ở cấu trúc không chất mang. Trong khi các hệ mang thuốc yêu cầu lượng lớn tá dược để bao bọc một lượng dược chất nhỏ, dẫn đến tải lượng thuốc thấp, nano tinh thể bao gồm gần như 100% hoạt chất, chỉ được bao phủ bởi một lớp mỏng

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: yentth@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4928>

chất ổn định trên bề mặt để ngăn ngừa quá trình kết tụ [5].

Công nghệ nano tinh thể được xem là cầu nối giữa công nghệ micro truyền thống và công nghệ nano. Trong khi công nghệ micro thường tạo ra các hạt có kích thước từ 1 đến 10 μm thông qua các phương pháp nghiền khô, công nghệ nano tinh thể giảm kích thước xuống dưới 1 μm , thường nằm trong khoảng 200-500 nm đối với các sản phẩm thương mại [3].

Các chất ổn định được sử dụng trong nano tinh thể bao gồm chất điện hoạt hoặc polyme giúp tạo liên kết lỏng lẻo giữa các tiểu phân dược chất, giúp các tiểu phân không bị kết tụ, dễ dàng **phân tán đồng nhất** bằng cách lắc đều. Đặc điểm này cho phép nano tinh thể có tải lượng thuốc rất cao, giảm thể tích tiêm cần thiết, đóng vai trò quan trọng trong việc phát triển các thuốc tiêm bắp hoặc tiêm dưới da tác dụng kéo dài [6]. Ngoài ra, trong những năm gần đây, các nhà bào chế còn quan tâm đến việc sử dụng nano tinh thể để thay đổi các đặc tính sinh học, từ đó điều

chỉnh quá trình giải phóng và hướng đích của thuốc [7-10].

Nano tinh thể có thể ứng dụng trong nhiều đường dùng khác nhau: đường uống, đường tiêm, đường dùng tại chỗ. Trong đó, thuốc tiêm được bào chế dưới dạng hỗn dịch hoặc bột đông khô pha tiêm, và sử dụng theo nhiều đường tiêm khác nhau như tiêm bắp, tiêm dưới da hay tiêm tĩnh mạch [2]. Hỗn dịch nano có thể tiêm tĩnh mạch mà không tắc nghẽn mao mạch (do kích thước tiểu phân thường ở khoảng 100-300 nm) [11].

Một trong những ứng dụng của hỗn dịch nano tinh thể dùng đường tiêm là phân phối các thuốc hóa trị liệu ung thư do các tinh thể nano có hiệu ứng lưu giữ và tăng thâm tăng cường (EPR) [12-14]. Bên cạnh đó, ứng dụng quan trọng nhất và đã đạt được thành công thương mại là phát triển các hệ thống tiêm tác dụng kéo dài cho các bệnh mạn tính yêu cầu sự tuân thủ điều trị nghiêm ngặt [2].

Bảng 1. Một số các thuốc lưu hành trên thị trường

Chế phẩm	Hoạt chất	Đường dùng	Khoảng liều	Chỉ định	Tài liệu
Invega Sustenna®	Paliperidone palmitate	IM	1 tháng	Tâm thần phân liệt	[15]
Invega Trinza®	Paliperidone palmitate	IM	3 tháng	Tâm thần phân liệt	[16]
Invega Hafyera®	Paliperidone palmitate	IM	6 tháng	Tâm thần phân liệt	[17]
Cabenuva®	Cabotegravir/ rilpivirine	IM	1 hoặc 2 tháng	Điều trị HIV	[18]
Aristada®	Aripiprazole lauroxil	IM	1 hoặc 2 tháng	Tâm thần phân liệt	[19]
Aristada Initio®	Aripiprazole lauroxil	IM	Liều khởi đầu	Tâm thần phân liệt	[20]

2. Cơ chế giải phóng dược chất từ hệ phân phối thuốc nano tinh thể dùng đường tiêm

Khi sử dụng hỗn dịch tiêm nano tinh thể theo các đường dùng khác nhau, quá trình giải phóng thuốc xảy ra theo cơ chế khác nhau.

2.1. Cơ chế giải phóng kéo dài của thuốc dùng theo đường tiêm tĩnh mạch (IV)

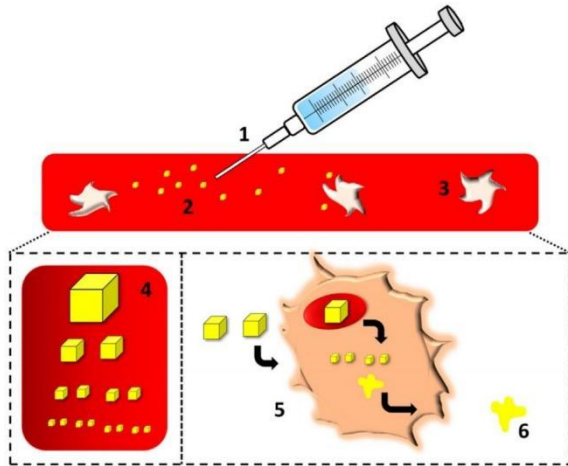
Mặc dù đường tiêm tĩnh mạch thường được biết đến với tác dụng tức thời, công nghệ nano vẫn có những ứng dụng đặc biệt để đạt được hiệu

quả kéo dài. Đối với đường tiêm tĩnh mạch, hỗn dịch nano phải có kích thước hạt rất nhỏ (thường < 300 nm) để đảm bảo an toàn và tránh gây tắc nghẽn mao mạch [11]. Nano tinh thể dùng đường tiêm tĩnh mạch có thể giải phóng kéo dài bằng cách tạo kho dự trữ thuốc hoặc thẩm thấu động vào **khối u** nhờ hiệu ứng lưu giữ và tăng thâm tăng cường.

2.1.1. Tạo kho dự trữ thuốc

Hình 1 mô tả số phận của nano tinh thể khi được tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch. Các tiểu phân dược chất tồn tại đồng thời dưới hai trạng thái:

hòa tan hoàn toàn thành các phân tử hoặc giữ nguyên dạng tinh thể lưu thông trong hệ tuần hoàn [21].



Hình 1. Cơ chế giải phóng hỗn dịch nano dùng đường tiêm tĩnh mạch.

Chú thích: 1. Nano tinh thể được tiêm vào tĩnh mạch; 2. Nano tinh thể di chuyển trong dòng máu dưới dạng phân tử hoặc tinh thể; 3. Đại thực bào; 4. Quá trình hòa tan của nano tinh thể; 5. Nano tinh thể bị bắt giữ và hòa tan trong bào tương của đại thực bào; 6. Phân tử sau khi hòa tan thoát ra khỏi đại thực bào tới mô đích [21].

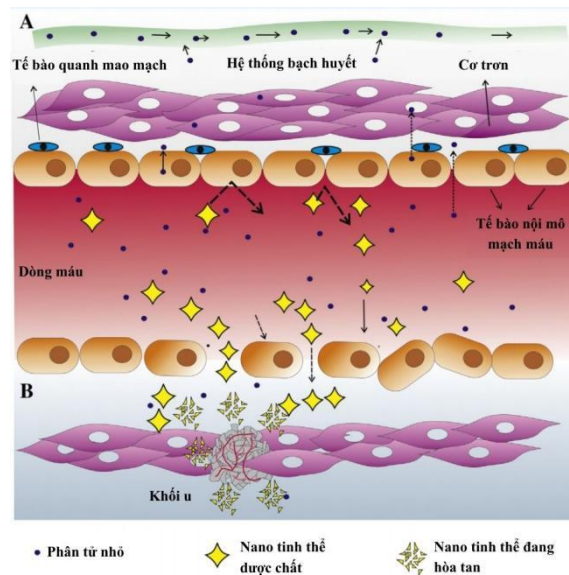
Nhờ tốc độ hòa tan cao và sự pha loãng nhanh chóng trong dòng máu, một phần nano tinh thể có khả năng chuyển đổi thành dạng phân tử, giúp hoạt chất tiếp cận vị trí đích, gây ra hiệu quả điều trị ngay lập tức. Đặc tính này cho phép thuốc đạt nồng độ điều trị tại mô đích đạt được nhanh chóng mà không cần sử dụng các dung môi hữu cơ độc hại thường thấy trong các phương pháp hòa tan truyền thống [22, 23].

Những nano tinh thể chưa được hòa tan bị hệ thống võng nội mô (RES) - chủ yếu là đại thực bào ở gan và lách - nhận diện là vật thể lạ và thực bào. **Nano tinh thể sẽ hòa tan chậm dần trong túi thực bào thành dạng phân tử.** Sau đó, các phân tử dược chất sẽ xuyên qua màng của túi thực bào để vào tế bào chất, rồi tiếp tục khuếch tán ra khỏi tế bào theo gradient nồng độ để quay trở lại tuần hoàn, tạo ra cơ chế giải phóng kéo dài [24, 25].

Kích thước tiểu phân nano đóng vai trò quyết định đến vị trí phân bố cuối cùng của thuốc trong cơ thể. Các nghiên cứu cho thấy những hạt có kích thước nhỏ dưới 100 nm thường có khả năng phân bố tương tự như một dung dịch, ít bị đại thực bào bắt giữ; trong khi những hạt lớn hơn 500 nm có xu hướng tích tụ nồng độ cao tại gan do bị hệ thống võng nội mô (RES) hoặc các tế bào Kupffer tại gan bắt giữ, gây tác dụng tại chỗ [21].

2.1.2. Hiệu ứng lưu giữ và tăng thẩm thấu tăng cường

Cơ chế giải phóng kéo dài quan trọng của nano tinh thể là sự tích lũy thụ động tại khối u thông qua hiệu ứng lưu giữ và tăng thẩm thấu tăng cường (EPR). Tại đây, các tinh thể nano sẽ hòa tan chậm dần để giải phóng dược chất trực tiếp tại đích. Đây chính là cơ chế hướng đích thụ động của nhóm thuốc hóa trị liệu ung thư sử dụng công nghệ nano tinh thể [14].



Hình 2. Cơ chế hiệu ứng lưu giữ và tăng thẩm thấu tăng cường (EPR) [21].

Tại mạch máu bình thường (phần A - Hình 2), các tế bào nội mô được sắp xếp trật tự với sự liên kết chặt chẽ, tạo thành hàng rào bảo vệ, chỉ các phân tử nhỏ mới thấm qua được, ngăn cản các tiểu phân lớn xâm nhập vào mô lành. Tại vị trí khối u (phần B - Hình 2), quá trình tăng sinh

mạch máu diễn ra quá nhanh dẫn đến cấu trúc mạch bị thay đổi, tế bào nội mô sắp xếp rời rạc và tạo ra các lỗ lớn. Đặc tính này cho phép các tinh thể dễ dàng xuyên qua thành mạch để thâm nhập vào khối u. Đồng thời, hệ thống bạch huyết bị suy giảm chức năng, các hạt nano không bị đào thải mà bị giữ lại và tích tụ lâu dài, tạo nên nồng độ thuốc cao tại vị trí đích. Cuối cùng, các tinh thể này dần hòa tan và giải phóng dược chất trực tiếp, tối ưu hóa hiệu quả điều trị và giảm thiểu tác dụng phụ lên mô lành.

Do đó, muốn đạt hiệu quả điều trị kéo dài, các tiểu phân cần được **biến đổi** bề mặt tinh thể để né tránh hệ thống đại thực bào [21].

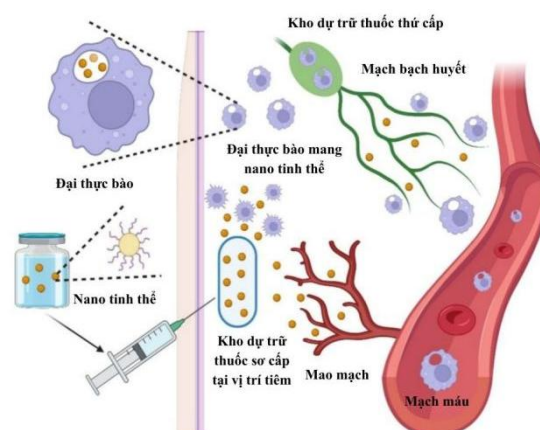
2.2. Cơ chế giải phóng kéo dài của thuốc dùng theo đường tiêm bắp (IM) và tiêm dưới da (SC)

Sau khi tiêm 1 liều hỗn dịch nano tinh thể vào mô cơ hoặc mô dưới da, tiểu phân dược chất nhanh chóng khuếch tán vào các mô xung quanh. Khi đó, dược chất có độ tan kém trong dịch mô không được thấm ngay vào mạch máu mà kết tụ lại thành tiểu phân lớn hơn hoặc nằm trong cấu trúc sợi cơ, hình thành các “kho dự trữ thuốc sơ cấp tại nơi tiêm” [6]. Sự hình thành bền vững của các kho dự trữ thuốc là nền tảng cho tác dụng kéo dài của các thuốc, cho phép duy trì nồng độ thuốc trong huyết tương ổn định trong thời gian dài từ vài tuần đến vài tháng [2].

Các tinh thể nano cũng có thể bị hệ thống võng nội mô nhận diện là vật lạ và thực bào, trở thành “kho dự trữ thuốc thứ cấp”, di động, giải phóng dược chất từ từ. Các đại thực bào này có thể di chuyển vào hệ bạch huyết và từ từ giải phóng thuốc vào hệ tuần hoàn khi tế bào chết đi hoặc qua quá trình xuất bào [4]. Cơ chế này quan trọng đối với các thuốc điều trị HIV, giúp thuốc thâm nhập vào các ổ chứa virus trong hạch bạch huyết, tăng cường tác dụng kéo dài của thuốc [26].

Các thuốc tiêm nano tinh thể thường tuân theo mô hình dược động học “flip-flop” [27]. Dược chất sử dụng phải có hoạt lực mạnh, giải phóng liên tục và chậm từ “kho dự trữ thuốc” tại vị trí tiêm, đồng thời có tốc độ thải trừ khỏi cơ thể chậm hoặc trung bình. Như vậy, tốc độ hấp thu thuốc vào hệ tuần hoàn chung chậm hơn so với tốc độ thải trừ thuốc khỏi cơ thể, mô hình giải

phóng thuốc tuân theo động học bậc 1 mà không gây ra hiện tượng giải phóng ồ ạt thuốc tại thời điểm ban đầu. Điều này giúp duy trì nồng độ huyết tương ổn định với một số thuốc có khoảng điều trị hẹp, giảm thiểu sự dao động giữa nồng độ đỉnh và nồng độ đáy so với khi dùng đường uống [2].



Hình 3: Cơ chế giải phóng hỗn dịch nano dùng đường tiêm bắp, tiêm dưới da [4].

Đồng thời, các thuốc tác dụng lên hệ thần kinh trung ương thường được chuyển sang dạng ester (như paliperidone palmitate, aripiprazole lauroxil) để giảm độ tan trong nước, khiến các tinh thể nano này tan rất chậm trong dịch cơ thể tại vị trí tiêm. Các hạt nano có kích thước ổn định giúp chúng không bị đào thải nhanh chóng bởi hệ thống bạch huyết ngay lập tức, duy trì nồng độ tại mô cơ trong thời gian dài [26].

Động học của quá trình hòa tan dựa trên việc thay đổi phân bố kích thước tiểu phân của dược chất dạng nano tinh thể. Theo phương trình Noyes-Whitney, tốc độ hòa tan của tiểu phân dược chất tỷ lệ thuận với tổng diện tích bề mặt tiếp xúc. Các tiểu phân có kích thước hạt càng nhỏ thì tốc độ hòa tan dược chất sẽ càng lớn, giúp điều chỉnh tốc độ giải phóng dược chất. Các chế phẩm Invega Sustenna® hay Aristada Initio®, kích thước tiểu phân nano giúp tốc độ hòa tan nhanh, thuốc nhanh đạt nồng độ điều trị, giúp khởi phát tác dụng. Các chế phẩm Invega Hafyera® hay Aristada® có kích thước hạt lớn

hơn, quá trình hòa tan chậm lại, kéo dài thời gian tác dụng lên tới nhiều tháng [27].

Ngoài ra, với các tiểu phân kích thước nano, động học của quá trình hòa tan còn phụ thuộc vào hiệu ứng Ostwald-Freundlich. Phương trình Ostwald-Freundlich mô tả mối quan hệ giữa kích thước tiểu phân và độ tan bão hòa của dược chất. Khi kích thước tiểu phân giảm xuống dưới micron, đặc biệt là dưới 100 nm, độ tan bão hòa của dược chất sẽ tăng lên đáng kể với độ tan của các hạt có kích thước lớn hơn [28].

3. Thiết kế công thức thuốc tiêm nano tinh thể giải phóng kéo dài

Ngoài các thành phần về dược chất, chất làm đặng trương, chất điều chỉnh pH, tá dược tạo khung trong bào chế dược chất dạng bột đông khô pha tiêm, hỗn dịch tiêm nano tinh thể cần chất ổn định và chất biến đổi bề mặt nhằm ổn định trạng thái phân tán của dược chất, tăng cường bám dính sinh học để hướng đích [3].

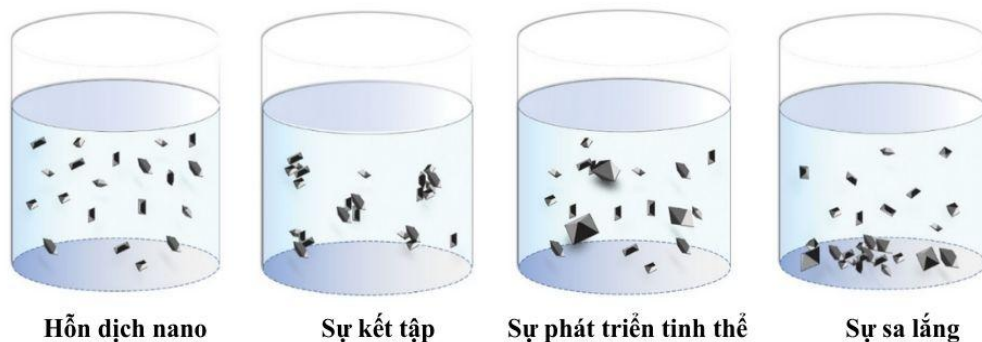
3.1. Chất ổn định

Chế phẩm nano tinh thể thường kém ổn định về mặt nhiệt động học do kích thước hạt siêu nhỏ

và năng lượng bề mặt cao, các hạt thường có xu hướng tăng kích thước để giảm năng lượng bề mặt trong quá trình bảo quản. Các tiểu phân dược chất thường xảy ra va chạm do chuyển động Brown, liên kết lại với nhau do lực hút liên phân tử hoặc lực Van der Waals. Hiện tượng này gọi là kết tập, làm tăng kích thước tiểu phân dược chất, từ đó làm giảm độ tan và tốc độ hòa tan [29].

Sự phát triển tinh thể (Ostwald ripening) là hiện tượng các tinh thể có kích thước khác nhau trong cùng một hệ phân tán. Theo phương trình Ostwald-Freundlich, các tinh thể nhỏ có mức năng lượng bề mặt tự do và độ hòa tan bão hòa cao hơn so với các tinh thể lớn. Kết quả là các phân tử dược chất sẽ khuếch tán từ vùng lân cận các tinh thể nhỏ sang các tinh thể lớn, làm các hạt lớn ngày càng to ra trong khi các hạt nhỏ ngày càng thu nhỏ lại [30].

Ngoài ra, sự sa lắng là một nguyên nhân gây mất ổn định với hỗn dịch tiêm, xảy ra khi các hạt có kích thước lớn hơn sẽ chịu tác động của trọng lực và lắng xuống đáy. Tốc độ lắng này tuân theo định luật Stokes, phụ thuộc trực tiếp vào bình phương bán kính hạt, sự chênh lệch khối lượng riêng giữa hạt và môi trường, cũng như độ nhớt của hệ phân tán [31].



Hình 4. Các quá trình gây kém ổn định vật lý của hỗn dịch nano tinh thể [32].

Các polyme HPMC, Poloxamer, PVP và các chất diện hoạt như Polysorbate 80 và Natri lauryl sulfat được sử dụng trong hỗn dịch nano tinh thể nhằm ổn định trạng thái phân tán thông qua việc ngăn cản sự kết tập của các tiểu phân dược chất, duy trì kích thước hạt nano đồng nhất để tránh

nguy cơ gây tắc mạch khi tiêm tĩnh mạch [33]. Trong đó, các chất ổn định phải tương thích sinh học với đường tiêm và tương thích hoá học với dược chất trong suốt hạn dùng của thuốc [32].

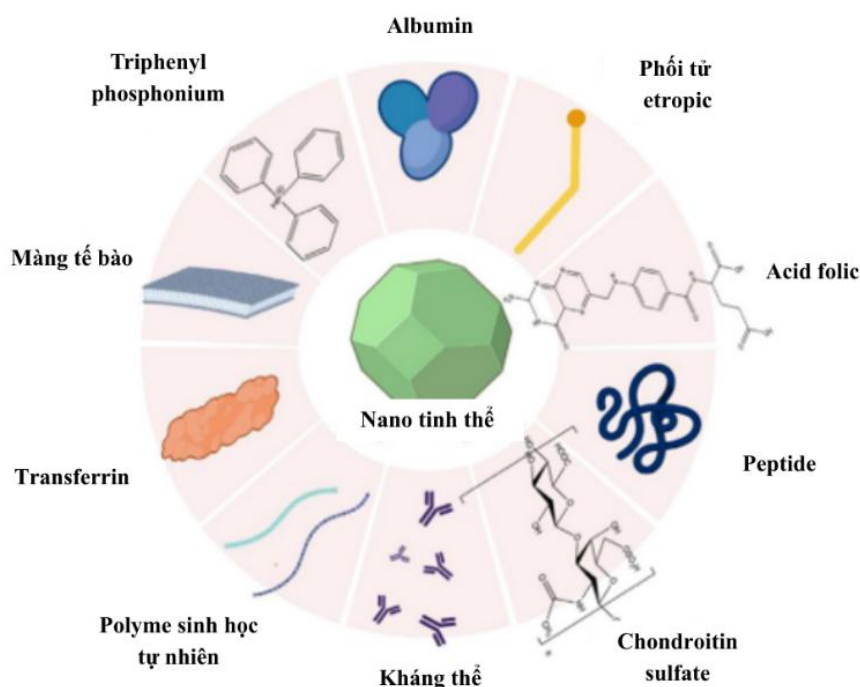
Bảng 2. Nồng độ các chất ổn định được sử dụng trong các chế phẩm được FDA cấp phép lưu hành

Chế phẩm	Hoạt chất	Đường dùng	Chất ổn định	Nồng độ	Tài liệu
Invega sustenna®	Paliperidone palmitate	IM	Tween 20 PEG	12mg/ml 30 mg/ml	[15]
Invega Trinza®	Paliperidone palmitate	IM	Tween 20 PEG	10 mg/ml 75 mg/ml	[16]
Invega Hafyera®	Paliperidone palmitate	IM	Tween 20 PEG	10 mg/ml 75 mg/ml	[17]
Cabenuva®	Cabotegravir/ rilpivirine	IM	Cabotegravir: Tween 20 PEG Rilpivirine: Poloxamer 338	20mg/ml 20 mg/ml 50 mg/ml	[18]
Aristada®	Aripiprazole lauroxil	IM	Tween 20 Span 20	1,5 mg/ml 3,8 mg/ml	[19]
Aristada Initio®	Aripiprazole lauroxil	IM	Tween 20	16,2 mg/ml	[20]

3.2. Chất biến đổi bề mặt tiểu phân

Các chất biến đổi bề mặt tiểu phân được nghiên cứu để thay đổi đặc tính bề mặt nano tinh thể nhằm tăng cường hoạt tính sinh học bằng cách hướng đích chủ động, giảm bớt sự tương tác

của hệ thống vòng nội mô, né tránh miễn dịch, gắn kết đặc hiệu với các kháng nguyên trên bề mặt tế bào đích. Qua đó, dược chất được tăng cường khả năng hướng đích và tăng hiệu quả điều trị bệnh của tiểu phân nano tinh thể [34].

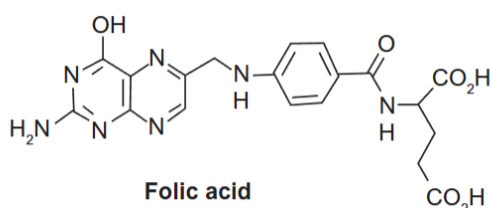


Hình 5. Các hướng biến đổi bề mặt tiểu phân nano tinh thể [4].

Bảng 3. Tổng hợp các nghiên cứu về chất biến đổi hóa học đã sử dụng

Dược chất	Tác giả nghiên cứu	Chất biến đổi bề mặt	Tài liệu
PIK-75	M.Talekar và cộng sự (2013)	Poloxamer 188 - Acid folic - Lecithin	[35]
Docetaxel	L. Wang và cộng sự (2012)	Lecithin - PEG- Acid folic	[36]
Nevirapine	R. Shegokar và cộng sự (2011)	Albumin huyết thanh	[37]
	R. Shegokar và cộng sự (2011)	PEG	[37]
Paclitaxel	S. Sharma và cộng sự (2016)	Acid hyaluronic-PEG	[38]
	Y. Liu và cộng sự (2010)	Vitamin E TPGS	[39]
	S. Lee và cộng sự (2012)	Acid hyaluronic-Adipic dihydrazide	[40]
	Y. Lu và cộng sự (2014)	Transferrin huyết thanh	[41]
Doxorubicin	O. Oommen và cộng sự (2014)	Acid hyaluronic-Adipic dihydrazide	[42]
Cisplatin	S. Li và cộng sự (2010)	Acid hyaluronic-COO-	[43]

Acid folic được sử dụng làm phối tử hướng đích là một chiến lược để tối ưu hóa hiệu quả của các tiểu phân nano trong điều trị ung thư, do thụ thể folate (FR) xuất hiện với mật độ cao trên nhiều loại tế bào ung thư ở người (như ung thư buồng trứng, vú, phổi) nhưng hạn chế ở tế bào lành. Acid folic có ưu điểm vượt trội như trọng lượng phân tử nhỏ giúp thâm nhập mô tốt, giá thành thấp, dễ biến đổi hóa học và không gây đáp ứng miễn dịch [44]. M.Talekar và cộng sự (2013) nghiên cứu về việc phát triển công thức hỗn dịch nano PIK-75 hướng đích trong điều trị ung thư buồng trứng. Hệ mang thuốc sử dụng hỗn hợp Poloxamer 188 và Lecithin đậu nành để ổn định hỗn dịch, Acid folic (FA) được liên hợp với Poloxamer 188 (FA-P188) để gắn lên bề mặt tiểu phân nano. Kết quả đánh giá cho thấy hệ hướng đích cho thấy khả năng đi vào tế bào cao hơn từ 1,4 đến 1,8 lần so với hệ không hướng đích sau 1 giờ và 6 giờ, nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn 3 lần trong 2 giờ đầu sau khi tiêm [35].



Hình 6. Công thức cấu tạo của acid folic [38].

Acid hyaluronic (HA) là một polysaccharide tự nhiên thuộc nhóm glycosaminoglycan, được ứng dụng rộng rãi trong công nghệ nano nhờ các

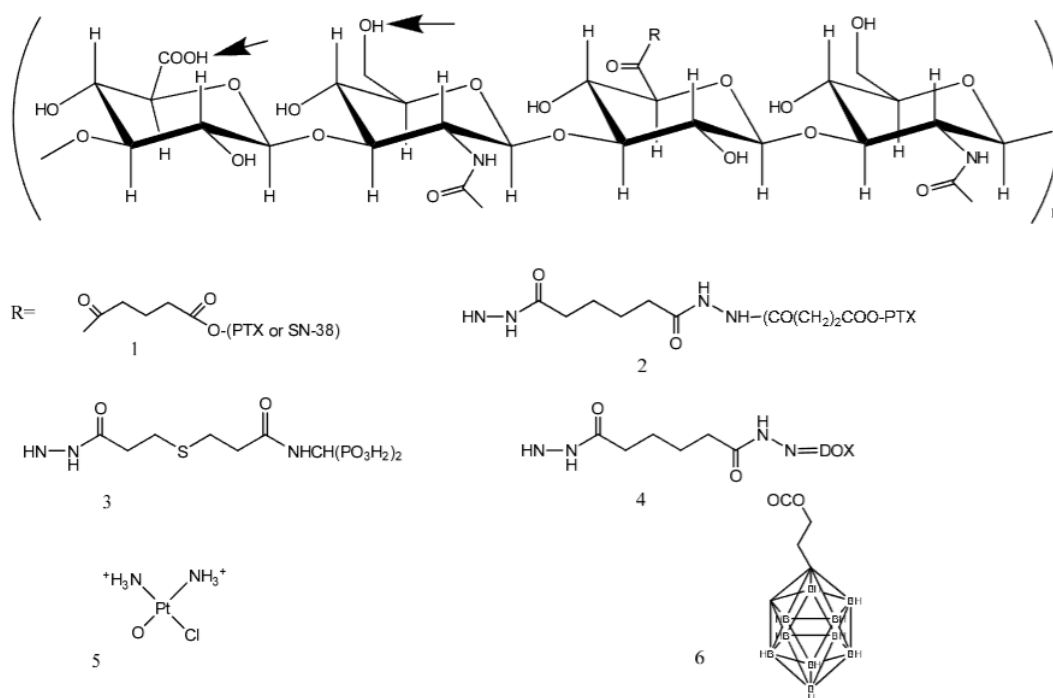
đặc tính **tương thích** sinh học cao, không gây độc, không gây đáp ứng miễn dịch và có khả năng phân hủy sinh học. Trong khi tế bào lành biểu hiện **thụ thể** CD44 ở mức thấp, các tế bào ung thư lại biểu hiện thụ thể này rất mạnh mẽ. HA đóng vai trò như một "mỏ neo", giúp các tiểu phân nano gắn kết và đi vào bên trong tế bào thông qua cơ chế nhập bào, từ đó tăng nồng độ thuốc nội bào [45].

Trong nghiên cứu của S. Sharma và cộng sự (2016), các tinh thể nano paclitaxel với kích thước hạt < 250 nm đã được phủ acid hyaluronic (HA) nhằm duy trì nồng độ trong tuần hoàn kéo dài và nhắm mục tiêu khối u. Kết quả nano tinh thể gắn HA không chỉ làm tăng diện tích dưới đường cong (AUC) lên gấp 8,4 lần nhờ kéo dài thời gian lưu hành trong máu, mà còn giúp cải thiện đáng kể hiệu quả tiêu diệt khối u so với các dạng bào chế thông thường [38].

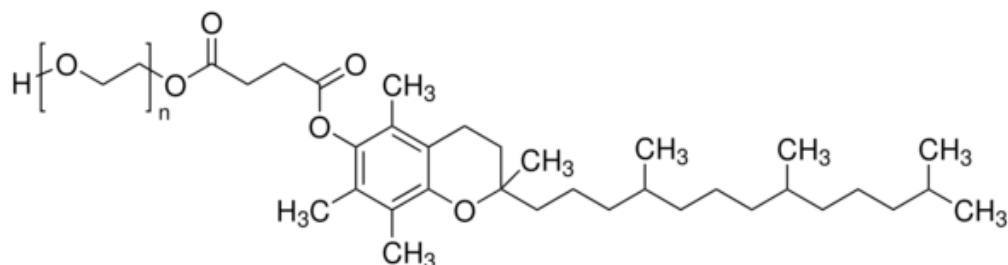
Các protein nội sinh đóng vai trò quan trọng trong việc vận chuyển nano tinh thể qua các hàng rào sinh học và đi vào tế bào qua trung gian thụ thể. Transferrin (Tf) thường được gắn lên bề mặt nano tinh thể để hướng tới các thụ thể transferrin biểu hiện mạnh trong các khối u đang tăng sinh nhanh. Việc bao phủ nano tinh thể bằng transferrin không chỉ giúp duy trì độ ổn định kích thước trong thời gian dài mà còn tạo ra cơ chế giải phóng thuốc chậm, kéo dài tác dụng dược lý [41]. Trong khi đó, albumin lại được sử dụng để tận dụng cơ chế xuyên mạch thông qua thụ thể gp60, giúp nano tinh thể dễ dàng xâm nhập vào mô kẽ của khối u hoặc vượt qua hàng rào máu não [44]. Nghiên cứu của Lu và cộng sự (2014)

tập trung vào việc phát triển hệ nano tinh thể paclitaxel (PTX) được ổn định bằng protein transferrin huyết thanh. Các nano tinh thể ổn định bởi transferrin (Tf-PTX-NCs) cho thấy sự ổn định vượt trội, không bị thay đổi đáng kể trong suốt 3 tháng bảo quản ở 4⁰C, kích thước trung bình được kiểm soát ở mức khoảng 300 nm, phù hợp để thâm nhập vào khối u qua hiệu ứng EPR. So với các nano tinh thể, hệ Tf-PTX-NCs cho thấy tốc độ giải phóng thuốc chậm hơn, giúp duy trì nồng độ điều trị kéo dài [41]. D-α-

tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) được sử dụng với vai trò là giảm tình trạng đa kháng thuốc. Đa kháng thuốc là một rào cản lớn trong điều trị ung thư bằng hóa trị, thường do các bơm đẩy thuốc như P-glycoprotein (P-gp) làm giảm nồng độ thuốc trong tế bào. Việc phủ bề mặt nano tinh thể bằng TPGS giúp đạt được mục tiêu kép: vừa ổn định cấu trúc hạt, vừa là chất ức chế P-gp để khắc phục tình trạng thuốc đa kháng, từ đó ngăn chặn tế bào ung thư đẩy thuốc ra ngoài và duy trì nồng độ được chất cao bên trong **tế bào đích** [39].



Hình 7. Cấu trúc hóa học của acid hyaluronic và các chất liên hợp [45].

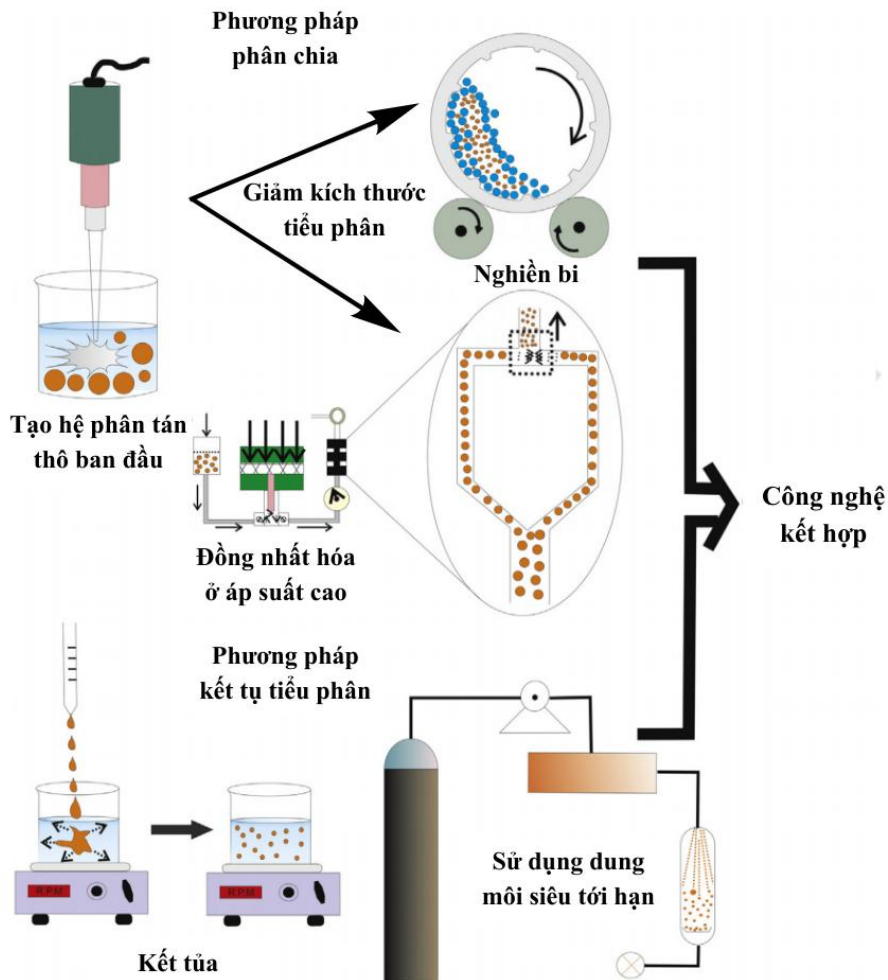


Hình 8. Cấu trúc của D-α-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.

Trong nghiên cứu của Y.Liu và cộng sự (2010) đã mô tả công thức nano tinh thể paclitaxel sử dụng TPGS. Các nano tinh thể paclitaxel được chế tạo dưới dạng hình que với kích thước khoảng $40 \times 150nm$, sử dụng TPGS làm chất biến đổi bề mặt. Thử nghiệm trên dòng tế bào ung thư buồng trứng kháng paclitaxel cho thấy nano tinh thể ổn định bằng TPGS có độc tính tế bào mạnh hơn đáng kể so với paclitaxel tự do hoặc nano tinh thể ổn định bằng các chất thông thường như Poloxamer 407. Trên mô hình chuột mang khối u kháng thuốc, nano tinh thể PTX-TPGS cho thấy khả năng ức chế khối u vượt trội so với Taxol ở cùng một liều lượng [39].

4. Phương pháp bào chế

Công nghệ nano đang được sử dụng rộng rãi để cải thiện đặc tính của các dược chất khó tan nhằm kéo dài tác dụng trong hóa trị liệu kháng virus và thuốc tác động lên thần kinh trung ương. Để bào chế hỗn dịch nano tinh thể, nhiều kỹ thuật như phân chia, kết tụ tiểu phân hay công nghệ kết hợp như NanoEdge® và SmartCrystal® đã được phát triển nhằm tăng độ tan của các dược chất kém tan nhờ việc giảm kích thước tiểu phân đến nanomet [46].



Hình 9. Các kỹ thuật sản xuất được áp dụng để chế tạo tinh thể nano [21].

4.1. Phương pháp phân chia (top-down)

Các phương pháp phân chia hoạt động theo nguyên tắc phá vỡ các tiểu phân tinh thể dược chất có kích thước lớn thành các tiểu phân có kích thước nano thông qua việc tác động năng lượng cơ học cao. Đây là công nghệ chủ chốt trong sản xuất công nghiệp nhờ tính ổn định, khả năng mở rộng quy mô dễ dàng và không yêu cầu dung môi hữu cơ độc hại [5].

4.1.1. Phương pháp nghiền

Cơ chế giảm kích thước tiểu phân dược chất xuống kích thước nano dựa trên lực cắt và lực va đập giữa các hạt bi nghiền và tinh thể dược chất. Các hạt bi nghiền thường được làm từ các vật liệu có độ cứng cao như zirconium oxide, thủy tinh hoặc các polyme liên kết chéo như polystyren. Kích thước các hạt bi nghiền thường dao động từ 0,2 đến 1 mm [47, 48]. Các hạt bi nghiền có kích thước càng nhỏ sẽ tạo ra hạt nano có kích thước nhỏ hơn, giúp giảm thời gian nghiền và đạt phân bố kích thước hẹp hơn. Tuy nhiên, thời gian nghiền thường kéo dài từ vài giờ đến vài ngày và cần tối ưu hóa quy trình để tránh hiện tượng kết tinh lại do nhiệt. Do vậy, việc bổ sung các chất ổn định là rất quan trọng [47].

Phương pháp nghiền bao gồm nghiền khô và nghiền ướt. Trong đó, phương pháp nghiền ướt, đặc biệt công nghệ NanoCrystal® do Elan Drug Technologies phát minh là kỹ thuật phổ biến hiện nay. Quá trình nghiền tiểu phân dược chất diễn ra trong buồng nghiền chứa hỗn hợp dược chất, môi trường phân tán, chất ổn định và các hạt bi nghiền [48].

4.1.2. Phương pháp đồng nhất hóa ở áp suất cao

Kỹ thuật đồng nhất hóa ở áp suất cao có cơ chế phức tạp hơn so với kỹ thuật nghiền, sử dụng các thiết bị như máy đồng nhất hóa piston

(piston-gap homogenizer) để tạo ra hạt nano tinh thể. Kỹ thuật đồng nhất hóa ở áp suất cao vận hành dựa trên việc ép dịch huyền phù dược chất đi qua các khe hẹp hoặc buồng đặc biệt dưới áp suất lớn, thường dao động từ 1500 đến 2000 bar [44, 49].

4.2. Phương pháp kết tụ tiểu phân (bottom-up)

Các phương pháp kết tụ tiểu phân trong kỹ thuật bào chế tinh thể nano liên quan đến việc sử dụng kỹ thuật kết tủa để thu được các tiểu phân dược chất có kích thước nano, cụ thể là thông qua kết tủa từ dung dịch bão hòa. Dược chất được hòa tan trong một dung môi thích hợp và kết tủa bằng cách **thêm một dung môi khác**, dẫn đến sự hình thành các tinh thể nano [50, 51]. Ngoài ra, **kỹ thuật phun sấy hay kỹ thuật sử dụng dung môi siêu tới hạn** cũng được ứng dụng bào chế nano tinh thể [52].

Kỹ thuật kết tủa là một kỹ thuật quan trọng để chế tạo nano tinh thể từ phân tử dược chất thông qua quá trình kết tinh có kiểm soát. Kỹ thuật này hoạt động dựa trên nguyên tắc trộn lẫn giữa dung dịch dược chất và một dung môi không hòa tan dược chất. Khi hai chất lỏng này tiếp xúc, độ tan của dược chất bị giảm đột ngột, dẫn đến trạng thái siêu bão hòa và kích thích quá trình tạo mầm tinh thể. Mục tiêu chính của phương pháp này là đạt được tốc độ trộn cực nhanh để quá trình tạo mầm diễn ra đồng loạt trước khi các tinh thể lớn lên, từ đó tạo ra các hạt nano nhỏ và đồng nhất [44].

Trong quy mô phòng thí nghiệm, dung dịch dược chất thường được thêm từng giọt vào dung môi không hòa tan dược chất dưới tác động của máy khuấy từ [53, 54]. Để thúc đẩy quá trình tạo mầm diễn ra đồng loạt và ngăn chặn các hạt mầm phát triển thành vi tinh thể, thiết bị siêu âm thường được kết hợp để cung cấp năng lượng tần số cao [54, 55].

Bảng 4. Phương pháp bào chế của các chế phẩm đã được FDA phê duyệt

Chế phẩm	Hoạt chất	Phương pháp bào chế	Tài liệu
Invega®	Paliperidone palmitate	Công nghệ NanoCrystal®	[3]
Cabenuva®	Cabotegravir/ rilpivirine	Công nghệ NanoCrystal®	[3]
Aristada®	Aripiprazole lauroxil	Công nghệ NanoCrystal®	[3]

Bảng 5. Phương pháp bào chế của các nghiên cứu đã sử dụng

Hoạt chất	Tác giả nghiên cứu	Phương pháp bào chế	Thiết bị sử dụng	Tài liệu
PIK-75	M.Talekar và cộng sự (2013)	Đồng nhất hóa ở áp suất cao	Panda 1K NS1001L	[35]
Docetaxel	L. Wang và cộng sự (2012)	Đồng nhất hóa ở áp suất cao	Ultra-Turrax®	[36]
Nevirapine	R. Shegokar và cộng sự (2011)	Đồng nhất hóa áp suất cao ở điều kiện lạnh	Avestin Emulsifex® C50	[37]
Paclitaxel	S. Sharma và cộng sự (2016)	Kết tủa	Máy khuấy từ	[38]
	Y. Liu và cộng sự (2010)	Kết tủa kết hợp với phun sấy	Máy khuấy từ + Büchi mini spray dryer B-191	[39]
	S. Lee và cộng sự (2012)	Kết tủa	Máy khuấy từ	[40]
	Y. Lu và cộng sự (2014)	Kết tủa	Máy khuấy từ	[41]
Cisplatin	S. Li và cộng sự (2010)	Kết tủa	Máy khuấy từ	[43]

5. Kết luận

Nano tinh thể là hệ vận chuyển thuốc với cấu trúc đơn giản nhưng hiệu quả, giải quyết thành công những thách thức lớn trong bào chế các dược chất kém tan, giúp tối ưu hóa tải lượng thuốc và cải thiện đáng kể sinh khả dụng. Khác với các dạng bào chế truyền thống, hệ nano tinh thể dùng đường tiêm hình thành các "kho dự trữ thuốc" tại vị trí tiêm hoặc tích lũy hướng đích tại các mô bệnh lý thông qua hiệu ứng lưu giữ và tăng thấm tăng cường và biến đổi bề mặt bằng các phối tử đặc hiệu. Những cơ chế này không chỉ giúp duy trì nồng độ dược chất trong cửa sổ điều trị suốt một thời gian dài mà còn giảm thiểu tác dụng không mong muốn trên các mô lành. Việc áp dụng linh hoạt các kỹ thuật sản xuất từ phân chia đến kết tụ đã tạo điều kiện thuận lợi cho việc kiểm soát kích thước hạt và nâng cao khả năng quy mô hóa công nghiệp. Sự thành công của các chế phẩm lưu hành trên thị trường trong điều trị tâm thần phân liệt, HIV và ung thư là minh chứng rõ nét cho tiềm năng của công nghệ này. Trong tương lai, việc nghiên cứu sâu hơn về các tương tác sinh học và tối ưu hóa quy trình sản xuất hứa hẹn sẽ đưa nano tinh thể trở thành một giải pháp then chốt trong phát triển các hệ thống giải phóng thuốc thông minh và kéo dài, góp phần nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân mắc các bệnh lý mạn tính.

Tài liệu tham khảo

- [1] Y. Shi, A. Lu, X. Wang, Z. Belhadj, J. Wang, Q. Zhang, A Review of Existing Strategies for Designing Long-Acting Parenteral Formulations: Focus on Underlying Mechanisms, and Future Perspectives, *Acta Pharmaceutica Sinica*, Vol. 11, No. 8, pp. 2396-2415, <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.05.002>.
- [2] S. Alidori, R. Subramanian, R. Holm, Patient-Centric Long-Acting Injectable and Implantable Platforms—An Industrial Perspective, *Mol. Pharm.*, Vol. 21, No. 9, 2024, pp. 4238-4258, <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.4c00665>.
- [3] T. L. Chang, H. Zhan, D. Liang, J. F. Liang, Nanocrystal Technology for Drug Formulation and Delivery, *Frontiers of Chemical Science and Engineering*, Vol. 9, No. 1, 2015, pp. 1-14, <https://doi.org/10.1007/s11705-015-1509-3>.
- [4] P. Lhagham et al., Drug Nanocrystals: Surface Engineering and its Applications in Targeted Delivery, *Iscience*, Vol. 27, No. 11, 2024, pp. 1-27, <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.111185>.
- [5] K. Joshi, A. Chandra, K. Jain, Talegaonkar, Nanocrystalization: An Emerging Technology to Enhance the Bioavailability of Poorly Soluble Drugs, *Pharm. Nanotechnol.*, Vol. 7, No. 4, 2019, pp. 259-278, <https://doi.org/10.2174/2211738507666190405182524>.
- [6] R. S. Kalhapure, S. Palekar, K. Patel, J. Monpara, Nanocrystals for Controlled Delivery: State of the Art and Approved Drug Products, *Expert Opin.*

- Drug Deliv., Vol. 19, No. 10, 2022, pp. 1303-1316, <https://doi.org/10.1080/17425247.2022.2110579>.
- [7] X. Huang et al., A Reexamination of Active and Passive Tumor Targeting by Using Rod-Shaped Gold Nanocrystals and Covalently Conjugated Peptide Ligands, *ACS Nano*, Vol. 4, No. 10, 2010, pp. 5887-5896, <https://doi.org/10.1021/nn102055s>.
- [8] Y. Mao, J. Liu, T. Shi, G. Chen, S. Wang, A Novel Self-Assembly Nanocrystal as Lymph Node-Targeting Delivery System: Higher Activity of Lymph Node Targeting and Longer Efficacy Against Lymphatic Metastasis, *AAPS PharmSciTech*, Vol. 20, No. 7, 2019, <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1447-3>.
- [9] P. Kumar, V. Kumar, S. Sahoo, and S. K. Singh, Enhancing Alopecia Areata Management: Nanocrystal-Driven Strategy For Targeting Hair Follicles, *Int. J. Pharm.*, Vol. 675, 2025, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.125557>.
- [10] Y. Qi et al., Nanocrystal Facet Modulation to Enhance Transferrin Binding and Cellular Delivery, *Nat. Commun.*, Vol. 11, 2020, <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14972-z>.
- [11] M. R. Gigliobianco, C. Casadidio, R. Censi, P. Di Martino, Nanocrystals of Poorly Soluble Drugs: Drug Bioavailability and Physicochemical Stability, *Pharmaceutics*, Vol. 134, No. 10, 2018. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030134>.
- [12] C. P. Hollis, H. L. Weiss, M. Leggas, B. M. Evers, R. A. Gemeinhart, T. Li, Biodistribution and Bioimaging Studies of Hybrid Paclitaxel Nanocrystals: Lessons Learned of the EPR Effect and Image-Guided Drug Delivery, *J. Control. Release*, Vol. 172, No. 1, 2013, pp. 12-21, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.06.039>.
- [13] H. Maeda, Nitroglycerin Enhances Vascular Blood Flow and Drug Delivery in Hypoxic Tumor Tissues: Analogy Between Angina Pectoris and Solid Tumors and Enhancement of the EPR Effect, *Journal of Controlled Release*, Vol. 142, No. 3, 2010, pp. 296-298, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2010.01.002>.
- [14] H. Maeda, The Enhanced Permeability and Retention (EPR) Effect in Tumor Vasculature: the Key Role of Tumor-Selective Macromolecular Drug Targeting, *Adv. Enzyme Regul.*, Vol. 41, No. 1, 2001, pp. 189-207, [https://doi.org/10.1016/S0065-2571\(00\)00013-3](https://doi.org/10.1016/S0065-2571(00)00013-3).
- [15] Food and Drug Administration (FDA), INVEGA SUSTENNA® (Paliperidone Palmitate) Extended-release Injectable Suspension, for Intramuscular use, Accessed: Jan. 17, 2026, [Online], Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/022264s037lbletd.pdf (accessed on: January 1st, 2026).
- [16] Food and Drug Administration (FDA), NVEGA TRINZA® (Paliperidone Palmitate) Extended-Release Injectable Suspension, for Intramuscular Use, Accessed: Jan. 19, 2026, [Online], Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/207946s008lbl.pdf (accessed on: January 1st, 2026).
- [17] Food and Drug Administration (FDA), INVEGA HAFYERA® (Paliperidone Palmitate) Extended-Release Injectable Suspension, for Gluteal Intramuscular Use, Accessed: Jan. 17, 2026, [Online], Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/207946s014s015lbl.pdf (accessed on: January 1st, 2026).
- [18] Food and Drug Administration (FDA), CABENUVA (Cabotegravir Extended-Release Injectable Suspension, Accessed: Jan. 17, 2026, [Online]. Available: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/212888s003lbl.pdf (accessed on: January 1st, 2026).
- [19] Food and Drug Administration (FDA), ARISTADA® (aripiprazole lauroxil) extended-release injectable suspension, for intramuscular use, Accessed: Jan. 17, 2026, [Online]. Available: https://labeling.alkermes.com/uspi_aristada.pdf (accessed on: January 1st, 2026).
- [20] Food and Drug Administration (FDA), ARISTADA INITIO® (Aripiprazole Lauroxil) Extended-Release Injectable Suspension, for Intramuscular Use, Accessed: Jan. 17, 2026, [Online]. Available: https://labeling.alkermes.com/uspi_aristada.pdf (accessed on: January 1st, 2026).
- [21] V. K. Pawar, Y. Singh, J. G. Meher, S. Gupta, M. K. Chourasia, Engineered Nanocrystal Technology: In-Vivo Fate, Targeting and Applications in Drug Delivery, *Journal of Controlled Release*, Vol. 183, 2014, pp. 51-66, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.03.030>.
- [22] R. H. Muller and C. M. Keck, Challenges and Solutions for the Delivery of Biotech Drugs – A Review of Drug Nanocrystal Technology and Lipid Nanoparticles, *J. Biotechnol.*, Vol. 113, No. 1-3, 2004, pp. 151-170, <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2004.06.007>.
- [23] K. Sigfridsson, S. Forssén, P. Hölländer, U. Skantze, J. de Verdier, A Formulation Comparison, Using A Solution and Different Nanosuspensions

- of a Poorly Soluble Compound, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Vol. 67, No. 2, 2007, pp. 540-547, <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2007.02.008>.
- [24] L. Gao, G. Liu, J. Ma, X. Wang, L. Zhou, X. Li, Drug Nanocrystals: In Vivo Performances, *Journal of Controlled Release*, Vol. 160, No. 3, 2012, pp. 418-430, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.03.013>.
- [25] L. Gao et al., Studies on Pharmacokinetics and Tissue Distribution of Oridonin Nanosuspensions, *Int. J. Pharm.*, Vol. 355, No. 1-2, 2008, pp. 321-327, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.12.016>.
- [26] E. Ahire, S. Thakkar, M. Darshanwad, M. Misra, Parenteral Nanosuspensions: A Brief Review from Solubility Enhancement to More Novel and Specific Applications, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, Vol. 8, No. 5, 2018, pp. 733-755, <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.07.011>.
- [27] M. M. Piasecka et al., Long-Acting Injectable Antipsychotics-A Review on Formulation and In Vitro Dissolution, *Pharmaceutics*, Vol. 16, No. 28, 2024, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16010028>.
- [28] L. Peltonen, C. Strachan, Understanding Critical Quality Attributes for Nanocrystals from Preparation to Delivery, *Molecules*, Vol. 20, No. 12, 2015, pp. 22286-22300, <https://doi.org/10.3390/molecules201219851>.
- [29] F. Wang, V. N. Richards, S. P. Shields, W. E. Buhro, Kinetics and Mechanisms of Aggregative Nanocrystal Growth, *Chemistry of Materials*, Vol. 26, No. 1, 2014, pp. 5-21, <https://doi.org/10.1021/cm402139r>.
- [30] S. Verma, S. Kumar, R. Gokhale, D. J. Burgess, Physical Stability of Nanosuspensions: Investigation of the Role of Stabilizers on Ostwald Ripening, *Int. J. Pharm.*, Vol. 406, No. 1-2, 2011, pp. 145-152, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.12.027>.
- [31] B. Metzger, J. E. Butler, É. Guazzelli, Experimental Investigation of the Instability of a Sedimenting Suspension of Fibres, *J. Fluid Mech.*, Vol. 575, 2007, pp. 307-332, <https://doi.org/10.1017/S0022112006004460>.
- [32] J. Li, Z. Wang, H. Zhang, J. Gao, A. Zheng, Progress in the Development of Stabilization Strategies For Nanocrystal Preparations, *Drug Deliv.*, Vol. 28, No. 1, 2021, pp. 19-36, <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1856224>.
- [33] B. Rossier, O. Jordan, E. Allémann, C. Rodríguez-Nogales, Nanocrystals and Nanosuspensions: An Exploration from Classic Formulations to Advanced Drug Delivery Systems, *Drug Deliv. Transl. Res.*, Vol. 14, No. 12, 2024, pp. 3438-3451, <https://doi.org/10.1007/s13346-024-01559-0>.
- [34] K. Fuhrmann, M. A. Gauthier, J. C. Leroux, Targeting of Injectable Drug Nanocrystals, *Mol. Pharm.*, Vol. 11, No. 6, 2014, pp. 1762-1771, <https://doi.org/10.1021/MP5001247>.
- [35] M. Talekar et al., Development of PIK-75 Nanosuspension Formulation with Enhanced Delivery Efficiency and Cytotoxicity for Targeted Anti-Cancer Therapy, *Int. J. Pharm.*, Vol. 450, No. 1-2, 2013, pp. 278-289, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.04.057>.
- [36] L. Wang, M. Li, N. Zhang, Folate-targeted Docetaxel-Lipid-Based-Nanosuspensions for Active-Targeted Cancer Therapy, *Int. J. Nanomedicine*, Vol. 7, 2012, pp. 3281-3294, <https://doi.org/10.2147/IJN.S32520>.
- [37] R. Shegokar, K. K. Singh, Nevirapine Nanosuspensions for HIV Reservoir Targeting, *Pharmazie*, Vol. 66, No. 6, 2011, pp. 408-415, <https://doi.org/10.1691/ph.2011.0317>.
- [38] S. Sharma et al., Hyaluronic acid Anchored Paclitaxel Nanocrystals Improves Chemotherapeutic Efficacy And Inhibits Lung Metastasis in Tumor-Bearing Rat model, *RSC Adv.*, Vol. 6, No. 77, 2016, pp. 73083-73095, <https://doi.org/10.1039/C6RA11260A>.
- [39] Y. Liu, L. Huang, F. Liu, Paclitaxel Nanocrystals for Overcoming Multidrug Resistance in Cancer, *Mol. Pharm.*, Vol. 7, No. 3, 2010, pp. 863-869, <https://doi.org/10.1021/MP100012S>.
- [40] S. J. Lee et al., Metronomic Activity of CD44-Targeted Hyaluronic Acid-Paclitaxel in Ovarian Carcinoma, *Clin. Cancer Res.*, Vol. 18, No. 15, 2012, pp. 4114-4121, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-3250>.
- [41] Y. Lu, Z. H. Wang, T. Li, H. McNally, K. Park, M. Sturek, Development and Evaluation of Transferrin-Stabilized Paclitaxel Nanocrystal Formulation, *Journal of Controlled Release*, Vol. 176, No. 1, 2014, pp. 76-85, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.12.018>.
- [42] O. P. Oommen, J. Garousi, M. Sloff, O. P. Varghese, Tailored Doxorubicin-hyaluronan Conjugate As A Potent Anticancer Glyco-Drug: An Alternative To Prodrug Approach, *Macromol. Biosci.*, Vol. 14, No. 3, 2014, pp. 327-333, <https://doi.org/10.1002/MABI.201300383>.

- [43] S. D. Li, S. B. Howell, CD44-targeted Microparticles for Delivery of Cisplatin to Peritoneal Metastases, *Mol. Pharm.*, Vol. 7, No. 1, 2010, pp. 280-290, <https://doi.org/10.1021/MP900242F>.
- [44] Y. Lu, Y. Li, W. Wu, Injected Nanocrystals for Targeted Drug Delivery, *Acta Pharm. Sin. B*, Vol. 6, No. 2, 2016, pp. 106-113, <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.11.005>.
- [45] S. Arpicco, P. Milla, B. Stella, F. Dosio, Hyaluronic acid Conjugates As Vectors for the Active Targeting of Drugs, Genes and Nanocomposites in Cancer Treatment, *Molecules*, Vol. 19, No. 3, 2014, pp. 3193-3230, <https://doi.org/10.3390/molecules19033193>.
- [46] K. Vishwakarma, P. Handa, W. S. Tawfeeq, M. A. Hassan, Recent Advancements in Drug Nanocrystals: Innovation in Formulation And Drug Delivery, *OpenNano*, Vol. 27, No. 10, 2026, <https://doi.org/10.1016/j.onano.2025.100277>.
- [47] C. Bellomo, C. Pavan, G. Fiore, G. Escolano-Casado, L. Mino, F. Turci, Top-Down Preparation of Nanoquartz for Toxicological Investigations, *Int. J. Mol. Sci.*, Vol. 23, No. 23, 2022, <https://doi.org/10.3390/ijms232315425>.
- [48] E. Pardhi, R. Vasave, V. Srivastava, R. Yadav, N. K. Mehra, Nanocrystal Technologies in Biomedical Science: from the Bench to the Clinic, *Drug Discov. Today*, Vol. 29, No. 3, 2024, <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.103913>.
- [49] M. P. F. Ronco, J. Kluge, M. Mazzotti, High Pressure Homogenization as a Novel Approach for the Preparation of Co-Crystals, *Cryst. Growth Des.*, Vol. 13, No. 5, 2013, pp. 2013-2024, <https://doi.org/10.1021/cg400098c>.
- [50] H. D. Waard, H. W. Frijlink, W. L. J. Hinrichs, Bottom-Up Preparation Techniques for Nanocrystals of Lipophilic Drugs, *Pharm. Res.*, Vol. 28, No. 5, 2010, pp. 1220-1223, <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0323-3>.
- [51] E. Reverchon, I. De Marco, E. Torino, Nanoparticles Production by Supercritical Antisolvent Precipitation: A General Interpretation, *J. Supercrit. Fluids*, Vol. 43, No. 1, 2007, pp. 126-138, <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2007.04.013>.
- [52] Y. Yanamadala, C. M. R. Muthumula, S. Khare, K. Gokulan, Strategies to Enhance Nanocrystal Formulations for Overcoming Physiological Barriers Across Diverse Routes of Administration, *Int. J. Nanomedicine*, Vol. 20, 2025, pp. 367, <https://doi.org/10.2147/IJN.S494224>.
- [53] D. Xia, Y. Gan, F. Cui, Application of Precipitation Methods for the Production of Water-insoluble Drug Nanocrystals: Production Techniques and Stability of Nanocrystals, *Curr. Pharm. Des.*, Vol. 20, No. 3, 2014, pp. 408-435, <https://doi.org/10.2174/13816128113199990397>.
- [54] S. V. Dalvi, M. D. Yadav, Effect of Ultrasound and Stabilizers on Nucleation Kinetics of Curcumin During Liquid Antisolvent Precipitation, *Ultrason. Sonochem.*, Vol. 24, No. 6, 2015, pp. 114-122, <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2014.11.016>.
- [55] S. V. Dalvi, R. N. Dave, Analysis of Nucleation Kinetics of Poorly Water-Soluble Drugs in Presence of Ultrasound and Hydroxypropyl Methyl Cellulose During Antisolvent Precipitation, *Int. J. Pharm.*, Vol. 387, No. 1-2, 2010, pp. 172-179, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.12.026>.