

ANALYTICAL METHODS FOR CHARACTERIZATION OF DRUG NANOCRYSTALS: A REVIEW

Bui Thi Duyen^{1*}, Nguyen Ngoc Chien², Ngo Giao Thong²

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

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

Received: 12/09/2025

Revised: 03/10/2025; Accepted: 09/10/2025

ABSTRACT

Objective: This study aimed to introduce common methods used in evaluating characteristics of drug nanocrystals.

Results: This study presented operating principles of instruments, analyzed advantages and disadvantages of the methods and showed important parameters obtained in the process of evaluating characteristics of drug nanocrystals. I.e. nanoparticle size was evaluated by dynamic light scattering method; the morphology and structure of nanoparticles were captured by scanning electron microscope, transmission electron microscope and atomic force microscopy (AFM); chemical interactions and crystallization states were evaluated by differential scanning calorimeter, Fourier transform infrared spectroscopy, X-ray diffractometer; drug nanocrystals were assayed by high-performance liquid chromatography; the solubility of the drug in the nanocrystals was compared to that of the raw material to prove the role of nanocrystals in enhancing the solubility and the dissolution rate of poorly soluble drugs.

Conclusion: All methods employed in this work provided a comprehensive evaluation of characteristics of drug nanocrystals, hence aiding in the selection of the suitable approach for their preparation and advancing further phases of drug development.

Keywords: Nanocrystal, dynamic light scattering (DLS), transmission electron microscopy (TEM), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), differential scanning calorimetry (DSC), high-performance liquid chromatography (HPLC).

*Corresponding author

Email: buithiduyen0901@gmail.com **Phone:** (+84) 962546688 **Https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD18.3460**

GIỚI THIỆU MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ ĐẶC TÍNH CỦA HỆ NANO TINH THỂ DƯỢC CHẤT

Bùi Thị Duyen^{1*}, Nguyễn Ngọc Chiến², Ngô Giao Thông²

¹Trường Cao đẳng Dược Trung ương Hải Dương - 324 Nguyễn Lương Bằng, P. Lê Thanh Nghị, Tp. Hải Phòng, Việt Nam

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

Ngày nhận: 12/09/2025

Ngày sửa: 03/10/2025; Ngày đăng: 09/10/2025

ABSTRACT

Mục tiêu: Giới thiệu một số phương pháp phổ biến dùng trong đánh giá đặc tính của hệ nano tinh thể.

Kết quả: Nghiên cứu đã trình bày nguyên lý hoạt động của một số thiết bị, ưu nhược điểm của phương pháp cũng như các thông số kết quả thu được trong quá trình đánh giá đặc tính của hệ nano tinh thể. Trong đó: kích thước tiểu phân nano được đánh giá bằng phương pháp tán xạ ánh sáng động; hình thái và cấu trúc tiểu phân được chụp bằng kính hiển vi điện tử quét, kính hiển vi điện tử truyền qua, kính hiển vi lực nguyên tử; tương tác hoá học và trạng thái kết tinh của dược chất trong hệ nano tinh thể được đánh giá thông qua phổ nhiệt quét vi sai, phổ hồng ngoại biến đổi Fourier, phổ nhiễu xạ tia X; hàm lượng dược chất trong hệ nano tinh thể được xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao; khả năng hoà tan dược chất của hệ nano tinh thể được so sánh với nguyên liệu đầu để thấy được vai trò của hệ nano tinh thể trong việc cải thiện độ tan cũng như tốc độ hoà tan của các dược chất kém tan.

Kết luận: Các phương pháp trên giúp đánh giá toàn diện đặc tính của hệ nano tinh thể, tạo tiền đề thuận lợi cho các giai đoạn phát triển thuốc tiếp theo.

Từ khóa: Nano tinh thể, tán xạ ánh sáng động (DLS), kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM), phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FTIR), nhiệt quét vi sai (DSC), sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

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 [1]. Hệ nano tinh thể được xem là một giải pháp đơn giản và hữu hiệu để khắc phục vấn đề độ tan của các dược chất thuộc nhóm II và nhóm IV trong hệ thống phân loại dược sinh học. Nano tinh thể là một hệ phân phối thuốc không chất mang với thành phần gồm dược chất và các tá dược ổn định (chẳng hạn như chất diện hoạt và polyme thân nước). Do kích thước rất nhỏ (thường từ 20-1000 nm) nên diện tích bề mặt tiếp xúc của hệ nano tinh thể tăng lên đáng

kể so với nguyên liệu dược chất thô ban đầu, từ đó giúp cải thiện độ tan, tốc độ hòa tan cũng như khả năng hấp thu qua niêm mạc ruột của dược chất [2].

Cùng với sự phát triển của công nghệ bào chế hệ nano tinh thể, việc đánh giá các đặc tính của hệ là vô cùng cần thiết nhằm đảm bảo chất lượng sản phẩm. Bởi lẽ, trước khi được đưa vào cơ thể, hệ nano tinh thể thường phải được bào chế thành các dạng thuốc như viên nén, viên nang hoặc thuốc tiêm. Chỉ khi các đặc tính của hệ nano tinh thể đạt yêu cầu thì chất lượng và hiệu quả điều trị của sản phẩm thuốc mới được đảm bảo. Vì vậy, nghiên cứu tổng quan này được thực hiện nhằm cung cấp thông tin về nguyên lý hoạt động của một số thiết bị đo lường, ưu nhược điểm của phương pháp đo và ý nghĩa của các kết quả thu được trong quá trình đánh giá đặc tính hệ nano tinh thể.

*Tác giả liên hệ

Email: buithiduyen0901@gmail.com Điện thoại: (+84) 962546688 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD18.3460>

2. MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ ĐẶC TÍNH CỦA HỆ NANO TINH THỂ

2.1. Đánh giá kích thước và thế zeta của hệ nano tinh thể

Phương pháp đo kích thước tiểu phân bằng tán xạ ánh sáng động (DLS) ra đời dựa trên nguyên lý của việc chiếu một chùm tia LASER vào các tiểu phân rắn đang lơ lửng trong môi trường phân tán. Do các tiểu phân rắn chuyển động ngẫu nhiên liên tục nên ánh sáng LASER tán xạ từ chúng cũng liên tục thay đổi. Bằng cách so sánh ánh sáng tán xạ với ánh sáng chiếu tới, có thể xác định được hiệu suất tán xạ ánh sáng của tiểu phân rắn, từ đó tính ra được kích thước của chúng. Ưu điểm lớn nhất của phương pháp DLS là khả năng đo được kích thước của các tiểu phân trong vùng nano. Tuy nhiên, phương pháp DLS chỉ cung cấp dữ liệu đáng tin cậy khi hệ đơn phân tán [3].

Hiện nay, chế độ đo kích thước và chế độ đo thế zeta thường được tích hợp trong cùng một hệ thống thiết bị. Trước hết, mẫu được phân tán vào nước cất hai lần đến khi giá trị “count rate” (số lượng photon đến detector trong 1 giây) nằm trong khoảng 200-

400 kcps, sau đó tiến hành đo ở điều kiện nhiệt độ khoảng 25°C với góc tán xạ 90° hoặc 173°, sử dụng cuvet polystyren dùng một lần [4-6]. Quy trình chuẩn bị mẫu và điều kiện đo thế zeta được tiến hành tương tự như khi đo kích thước tiểu phân, ngoại trừ việc mẫu được chứa trong một loại cuvet đặc biệt có 2 điện cực bằng đồng và được đặt trong điện trường với cường độ 20 V/cm [6-7]. Các kết quả thu được gồm:

- Kích thước trung bình: do phương pháp tán xạ ánh sáng động đo gián tiếp kích thước tiểu phân thông qua chuyển động Brown của chúng, nên kích thước đo được không phải kích thước thực tế của tiểu phân mà là đường kính thủy động học của chúng [8].

- Phân bố kích thước (PDI): khi PDI < 0,3, hệ nano tinh thể được coi là có phân bố kích thước hẹp [7].

- Thế zeta: hệ đơn phân tán với trị tuyệt đối thế zeta trên 30 mV sẽ không bị kết tụ do có lực đẩy tĩnh điện giữa các tiểu phân. Hệ tiểu phân nano với trị tuyệt đối thế zeta khoảng 20 mV thường chỉ ổn định trong một khoảng thời gian ngắn. Hệ tiểu phân nano với trị tuyệt đối thế zeta dưới 5 mV thường bị kết tụ rất nhanh trong môi trường phân tán [9].

2.2. Đánh giá hình thái và cấu trúc của hệ nano tinh thể

Bảng 1. Một số tiêu chí so sánh giữa kính hiển vi điện tử quét, kính hiển vi điện tử truyền qua và kính hiển vi lực nguyên tử

Tiêu chí so sánh	Kính hiển vi điện tử quét (SEM)	Kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM)	Kính hiển vi lực nguyên tử (AFM)
Nguyên lý hoạt động	Chiếu một chùm điện tử (năng lượng khoảng 1-30 keV) lên bề mặt mẫu nghiên cứu. Sự tương tác giữa điện tử với bề mặt mẫu tạo ra các tín hiệu khác nhau, trong đó điện tử thứ cấp cho phép tạo ảnh hai chiều với độ phân giải cao của bề mặt mẫu [10].	Chiếu chùm điện tử năng lượng cao (80-300 keV) xuyên qua mẫu vật mỏng. Các điện tử này được khuếch đại và hội tụ bởi các thấu kính để tạo ra hình ảnh hai chiều có độ phóng đại lớn [10].	Sử dụng thanh rung cantilever: Một đầu gắn mũi dò sắc và mảnh, một đầu nối với bộ phận áp điện. Khi thay đổi điện áp đặt vào bộ phận áp điện, mũi dò sẽ quét tuần tự toàn bộ bề mặt mẫu. Khi mũi dò quét rất gần bề mặt mẫu, lực Van der Waals giữa bề mặt mẫu và mũi dò làm rung cantilever. Dao động của thanh cantilever được xử lý và tái tạo thành hình ảnh bề mặt ba chiều của mẫu [11].
Ưu điểm	- Thiết bị dễ vận hành, việc thu thập dữ liệu nhanh chóng [12]. - Mẫu không bị phá hủy trong quá trình đo nên có thể chụp lại nhiều lần với cùng 1 mẫu [12].	- Độ phân giải tốt hơn SEM [10]. - Phản ánh cấu trúc bên trong mẫu [10].	- Cho phép thu nhận hình ảnh ba chiều của mẫu [13]. - Có thể vận hành trong môi trường không khí [13].

Tiêu chí so sánh	Kính hiển vi điện tử quét (SEM)	Kính hiển vi điện tử truyền qua (TEM)	Kính hiển vi lực nguyên tử (AFM)
Nhược điểm	- Chỉ chụp được các mẫu rắn và khô [12]. - Chỉ thể hiện hình thái bề mặt của mẫu [12]. - Thiết bị vận hành trong môi trường chân không [13].	- Mẫu nghiên cứu phải được dàn thật mỏng nên quá trình chuẩn bị mẫu tốn nhiều thời gian [10]. - Thiết bị vận hành trong môi trường chân không [13].	- Chỉ thể hiện hình thái bề mặt của mẫu nghiên cứu [13]. - Vùng ảnh ghi nhận nhỏ hơn SEM và TEM, diện tích quét tối đa khoảng $150 \times 150 \mu\text{m}$ [13].
Yêu cầu đối với mẫu nghiên cứu	Mẫu khô được cố định trên băng dính dẫn điện. Với mẫu không dẫn điện, cần phủ thêm một lớp kim loại mỏng lên trên bề mặt mẫu [12].	Mẫu khô được dàn mỏng (độ dày không quá 100 nm) trên một đế băng dính dẫn điện để đảm bảo điện tử có thể truyền qua [10].	Mẫu phải khô. Với các vật liệu không dẫn điện, không yêu cầu lớp phủ kim loại [13].

Một trong những yếu tố góp phần gây ra hiện tượng kết tụ tiểu phân nano chính là đặc điểm bề mặt của chúng. Để thuận tiện cho việc quan sát hệ nano tinh thể, một số hệ thống kính hiển vi hiện đại thường được ưu tiên lựa chọn như: kính hiển vi điện tử quét, kính hiển vi điện tử truyền qua, kính hiển vi lực nguyên tử. Nguyên lý hoạt động, ưu nhược điểm và cách chuẩn bị mẫu đối với từng loại kính hiển vi được trình bày trong bảng 1.

2.3. Đánh giá tương tác hóa học và trạng thái kết tinh của hệ nano tinh thể

Trong quá trình bào chế hệ nano, tác động của nhiệt độ và lực cơ học có thể làm thay đổi dạng thù hình và gây phân hủy nguyên liệu. Ngoài ra, các tá dược được thêm vào hệ nano tinh thể (với mục đích làm tăng độ ổn định trạng thái phân tán của hệ) có thể tương tác hóa học với dược chất. Vì vậy, việc phân tích trạng thái rắn và các tương tác hóa học có trong hệ nano tinh thể là vô cùng cần thiết. Bảng 2 trình bày tóm tắt nguyên lý hoạt động, cách đo mẫu, ưu nhược điểm của các phương pháp phổ dùng trong đánh giá tương tác hóa học và trạng thái kết tinh của hệ nano tinh thể.

Bảng 2. Một số thông tin liên quan đến phương pháp đo phổ nhiễu xạ tia X, phổ nhiệt quét vi sai và phổ hồng ngoại biến đổi Fourier

Thông tin	Phổ nhiễu xạ tia X (XRD)	Phổ nhiệt quét vi sai (DSC)	Phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FTIR)	
			Kỹ thuật đo phổ FTIR truyền qua	Kỹ thuật đo phổ FTIR phản xạ toàn phần suy giảm (ATR-FTIR)
Nguyên lý hoạt động	Chiếu một chùm tia X năng lượng cao vào mẫu, các tia X sẽ bị tán xạ ngược trở lại bởi mạng tinh thể tuần hoàn, giao thoa với nhau và gây ra hiện tượng nhiễu xạ [14].	Sự chênh lệch nhiệt độ giữa hai đĩa cân (một đĩa chứa mẫu, một đĩa chứng) được đo bằng cặp nhiệt điện, sau đó được chuyển đổi thành tín hiệu dòng nhiệt [15].	Khi chiếu bức xạ hồng ngoại vào mẫu nghiên cứu, phân tử mẫu sẽ hấp thụ các photon ở một bước sóng cụ thể để chuyển từ trạng thái cơ bản sang trạng thái kích thích. Tùy thuộc vào cấu trúc phân tử của mẫu mà các bước sóng hồng ngoại có thể được truyền qua hoặc bị hấp thụ. Dữ liệu bước sóng thô sẽ được chuyển thành dữ liệu phổ nhờ thuật toán biến đổi Fourier [16].	
Cách đo mẫu	Mẫu được chiếu bức xạ tia X từ nguồn Cu-K α ở điện áp 40,0 kV với cường độ dòng điện 40,0-100 mA. Dữ liệu được ghi nhận trong khoảng 4-60° 2 θ với tốc độ quét 0,06-2° 2 θ /phút [17-18].	Cân chính xác một lượng mẫu nano tinh thể khô, cho vào đĩa kim loại, đặt nắp. Một đĩa kim loại khác không chứa mẫu được sử dụng làm mẫu chứng. Trong quá trình gia nhiệt, khí trơ được thổi liên tục vào buồng chứa [18].	Mẫu khô được nghiền với kali bromid, sau đó hỗn hợp bột này được ép thành đĩa mỏng bằng máy ép thủy lực [19].	Mẫu khô được đưa trực tiếp lên khay chứa mẫu, sau đó dùng lực nén chặt để mẫu tiếp xúc với phần tử phản xạ nội (IRE) bằng kim cương, germani hoặc kẽm selenid [19].

Thông tin	Phổ nhiễu xạ tia X (XRD)	Phổ nhiệt quét vi sai (DSC)	Phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FTIR)	
			Kỹ thuật đo phổ FTIR truyền qua	Kỹ thuật đo phổ FTIR phản xạ toàn phần suy giảm (ATR-FTIR)
Ưu điểm	Không gây phá hủy mẫu và sử dụng một lượng mẫu nhỏ (từ vài μg đến vài mg) [20].	Nhiệt độ nóng chảy giúp đánh giá độ tinh khiết của mẫu, từ đó hỗ trợ kiểm soát chất lượng sản phẩm [15]	Thích hợp với các thử nghiệm định tính do có nhiều quy trình thao tác chuẩn đã được xây dựng [19].	Đo mẫu trực tiếp mà không cần thông qua bước tạo viên với kali bromid [21].
Nhược điểm	Đòi hỏi quy trình bảo vệ nghiêm ngặt môi trường phòng thí nghiệm do tia X gây tổn hại nghiêm trọng đến tế bào và ADN ở người [20].	Gây phá hủy mẫu phân tích [15].	Quá trình chuẩn bị mẫu tương đối phức tạp và tốn thời gian [21].	Phụ kiện ATR tương đối đắt tiền và phổ ATR-FTIR dễ bị nhiễu bởi hơi nước cũng như khí carbonic trong không khí [21].

2.4. Xác định hàm lượng dược chất trong hệ nano tinh thể

Sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) là một trong những phương pháp định lượng phổ biến giúp xác định hàm lượng dược chất trong hệ nano tinh thể. Trong phương pháp HPLC, mẫu được tiêm vào dòng dung môi (pha động) và được đẩy qua cột sắc ký (pha tĩnh) dưới áp suất cao. Cột sắc ký sẽ giữ lại các phân tử mẫu tùy theo bản chất hóa học của chúng, phân tử nào tương tác với pha tĩnh càng nhiều thì sẽ càng bị rửa giải muộn, từ đó tạo nên các đỉnh riêng biệt trên sắc ký đồ [16]. Phương pháp HPLC có độ phân giải cao, yêu cầu thể tích mẫu thử nhỏ, thao tác nhanh và tiết kiệm chi phí. Tuy nhiên, phương pháp này vẫn tồn tại một số hạn chế do tương tác giữa mẫu và pha tĩnh. Gần đây, sắc ký lỏng siêu cao áp (UPLC) đã được phát triển với nhiều ưu thế vượt trội so với HPLC truyền thống. UPLC sử dụng cột sắc ký chứa hạt nhồi có kích thước dưới $2\ \mu\text{m}$ (so với $2,5\text{-}5\ \mu\text{m}$ ở HPLC), giúp phân tách hiệu quả các hợp chất có cấu trúc gần tương tự nhau. Đồng thời, thiết bị UPLC có khả năng vận hành ở áp suất cao hơn HPLC, cho phép tăng lưu lượng pha động, rút ngắn thời gian phân tích và làm giảm đáng kể lượng dung môi tiêu thụ [16].

2.5. Đánh giá độ tan và tốc độ hòa tan dược chất của hệ nano tinh thể

Để đánh giá độ tan của hệ nano tinh thể, cho một lượng rất dư hệ nano tinh thể vào một thể tích xác định của môi trường nước (có thể sử dụng dung dịch đệm phosphat), rồi tiến hành khuấy trộn liên tục ở nhiệt độ 37°C [17]. Sau một khoảng thời gian nhất định, khi dung dịch đã đạt tới trạng thái bão hòa dược chất, lấy mẫu dịch môi trường, đem ly tâm siêu tốc, hút lấy dịch trong rồi tiến hành định lượng để xác định độ tan của dược chất trong hệ nano tinh

thể [22].

Để đánh giá tốc độ hòa tan dược chất từ hệ nano tinh thể, sử dụng thiết bị hòa tan kiểu cánh khuấy hoặc bể lắc điều nhiệt với môi trường nước (thường là dung dịch đệm phosphat) được duy trì ở nhiệt độ 37°C [17], [23]. Mẫu thường được cho vào trong một túi thẩm tích trước khi đặt vào môi trường thử giải phóng. Tại các thời điểm xác định, hút một thể tích dịch môi trường để đem đi định lượng nồng độ dược chất, đồng thời bổ sung ngay một thể tích dịch môi trường mới tương ứng nhằm duy trì điều kiện sink. Tốc độ hòa tan được xác định thông qua đồ thị biểu diễn phần trăm dược chất đã hòa tan theo thời gian [23].

Thông thường, độ tan và tốc độ hòa tan của hệ nano tinh thể được so sánh với nguyên liệu dược chất ban đầu và hỗn hợp vật lý (có cùng tỉ lệ các thành phần như trong hệ nano tinh thể) với cùng một điều kiện thí nghiệm. Mục đích của việc so sánh này là để chứng minh ưu thế của hệ nano tinh thể trong việc cải thiện khả năng hòa tan của các dược chất kém tan [17].

3. KẾT LUẬN

Việc đánh giá hệ nano tinh thể đòi hỏi phải tiến hành nhiều bước, kết hợp nhiều phương pháp khác nhau nhằm phân tích một cách toàn diện các đặc tính của hệ. Các phương pháp được đề cập đến trong tổng quan này là những phương pháp cơ bản, thường quy và đã được ứng dụng rộng rãi trong lĩnh vực nghiên cứu, phát triển dược phẩm. Tùy thuộc vào điều kiện cơ sở vật chất của phòng thí nghiệm, các phương pháp đánh giá phù hợp sẽ được lựa chọn. Đây là tiền đề quan trọng cho các chiến lược phát triển hệ nano tinh thể dược chất đáp ứng nhu cầu điều trị trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Bhalani D.V et al. Bioavailability enhancement techniques for poorly aqueous soluble drugs and therapeutics. *Biomedicines*, 2022, 10 (9): 2055.
- [2] Gao L et al. Drug nanocrystals for the formulation of poorly soluble drugs and its application as a potential drug delivery system. *Journal of nanoparticle research*, 2008, 10 (5): 845-62.
- [3] Szatanek R et al. The methods of choice for extracellular vesicles (EVs) characterization. *International journal of molecular sciences*, 2017, 18 (6): 1153.
- [4] Tran B.N et al. Solidifying fenofibrate nanocrystal suspension: a scalable approach via granulation method. *Journal of Nanomaterials*, 2023, 2023 (1): 1672030.
- [5] Bonaccorso A et al. Optimization of curcumin nanocrystals as promising strategy for nose-to-brain delivery application. *Pharmaceutics*, 2020, 12 (5): 476.
- [6] Udabe J et al. Unveiling the potential of surface polymerized drug nanocrystals in targeted delivery. *ACS applied materials & interfaces*, 2024, 16 (36): 47124-36.
- [7] Jain S et al. Formulation, optimization, and in vitro-in vivo evaluation of olmesartan medoxomil nanocrystals. *Drug delivery and translational research*, 2017, 7 (2): 292-303.
- [8] Maguire C.M et al. Characterisation of particles in solution - a perspective on light scattering and comparative technologies. *Science and technology of advanced materials*, 2018, 19 (1): 732-45.
- [9] Onugwu A.L et al. Nanotechnology based drug delivery systems for the treatment of anterior segment eye diseases. *Journal of controlled release*, 2023, 354: 465-88.
- [10] Hübschen G et al. Materials characterization using nondestructive evaluation (NDE) methods. Woodhead Publishing, 2016, USA, p. 17-43.
- [11] Hashmi S et al. Comprehensive materials processing. Elsevier, 2014, Oxford, p. 191-241.
- [12] Bals J et al. Deep learning for automated size and shape analysis of nanoparticles in scanning electron microscopy. *RSC advances*, 2023, 13 (5): 2795-802.
- [13] Sinha R.S. Environmentally friendly polymer nanocomposites. Woodhead Publishing, 2013, USA, p. 74-88.
- [14] Worsfold P et al. Encyclopedia of analytical science (second edition). Elsevier, 2005, Oxford, p. 365-77.
- [15] Thomas S et al. Thermal and rheological measurement techniques for nanomaterials characterization. Elsevier, 2017, Netherlands, p. 109-22.
- [16] Fornaguera C et al. Analytical methods to characterize and purify polymeric nanoparticles. *International journal of polymer science*, 2018, 2018 (1): 6387826.
- [17] Ahmed L.M et al. Nanocrystals as a promising approach for enhancing solubility and dissolution of etoricoxib using Box-Behnken design. *Scientific reports*, 2025, 15 (1): 29347.
- [18] Liu M et al. The generation of myricetin-nicotinamide nanococystals by top down and bottom up technologies. *Nanotechnology*, 2016, 27 (39): 395601.
- [19] Chen Y et al. Applications of micro-Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) in the geological sciences-A review. *International journal of molecular sciences*, 2015, 16 (12): 30223-50.
- [20] Anzar N et al. A review on illicit drugs and biosensing advances for its rapid detection. *Process biochemistry*, 2022, 113: 113-24.
- [21] Bruun S.W et al. Correcting attenuated total reflection-Fourier transform infrared spectra for water vapor and carbon dioxide. *Applied spectroscopy*, 2006, 60(9): 1029-39.
- [22] Sun J et al. Effect of particle size on solubility, dissolution rate, and oral bioavailability: evaluation using coenzyme Q₁₀ as naked nanocrystals. *International journal of nanomedicine*, 2012, 7: 5733-44.
- [23] Thomas D et al. Synthesis and in vitro evaluation of alginate-cellulose nanocrystal hybrid nanoparticles for the controlled oral delivery of rifampicin. *Journal of drug delivery science and technology*, 2018, 46: 392-9.

