

难溶性药物阿瑞匹坦的新剂型和制剂新技术研究进展



张涛¹, 罗玉¹, 张旭², 王德艳², 王芊入³, 徐源¹, 胡桃敏¹, 高秀容¹

1. 成都医学院药学院 (成都 610500)
2. 德昌县人民医院药学部 (四川凉山 615000)
3. 成都市郫都区人民医院药学部 (成都 611730)

【摘要】阿瑞匹坦 (APT) 作为一种治疗化疗导致恶心呕吐的一线药物, 已被广泛应用于治疗癌症患者在化疗过程中出现的恶心呕吐症状。然而, APT 属于难溶性药物, 目前 APT 临床制剂主要为口服和普通注射剂, 口服制剂存在生物利用度低和受食物影响等缺陷, 尤其是严重呕吐患者难以口服用药, 而静脉注射剂使用不方便, 患者依从性差, 需专业人员操作。因此, APT 新给药途径和制剂新技术的研究开发尤为必要。本文综述了近年来 APT 新型制剂技术, 包括纳米混悬体、固体分散体、纳米乳、共晶和环糊精等, 以改善 APT 的溶解度和生物利用度等问题。然而, 现有技术多处于临床前阶段, 需进一步解决规模化生产稳定性 (如研磨法污染风险)、安全性评价 (如纳米乳体内分布机制) 及成本控制 (如共晶配体筛选) 等挑战。未来研究可探索多技术协同 (如共晶-纳米乳复合系统) 及新兴递送策略 (如 3D 打印制剂), 以推动 APT 制剂的临床转化。

【关键词】阿瑞匹坦; 恶心呕吐; 新剂型; 制剂新技术

【中图分类号】 R944

【文献标识码】 A

Research progress on new dosage forms and new technology for the formulation of the insoluble drug aprepitant

ZHANG Tao¹, LUO Yu¹, ZHANG Xu², WANG Deyan², WANG Qianru³, XU Yuan¹, HU Taomin¹, GAO Xiurong¹

1. School of Pharmacy, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China

2. Department of Pharmacy, Dechang County People's Hospital, Liangshan 615000, Sichuan Province, China

3. Department of Pharmacy, Pidu District People's Hospital, Chengdu 611730, China

Corresponding author: GAO Xiurong, Email: gaomuxouzi@126.com

【Abstract】Aprepitant (APT) is a first-line drug for treating chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) and is widely used to treat nausea and vomiting symptoms in cancer patients undergoing chemotherapy. However, APT is a poorly soluble drug. Currently, clinical formulations of APT primarily include oral and conventional injectable formulations. Oral formulations have drawbacks such as low bioavailability and susceptibility to food effects, particularly making it difficult for patients with severe vomiting to take the medicine orally. Injectable formulations are inconvenient to use, have poor patient compliance, and require professional administration. Therefore, research and development

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202504096

基金项目: 成都医学院-成都市郫都区人民医院联合科研基金项目 (2021LHPJ-01); 成都医学院临床科学研究基金项目 (24LHLNXT1-01); 成都医学院研究生创新科研基金项目 (YCX2024-01-69); 凉山州科技计划重点研发科研课题项目 (24YYYJ0229)

通信作者: 高秀容, 博士, 教授, Email: gaomuxouzi@126.com

of new administration routes and formulation technologies for APT are vital. This paper reviews recent advancements in APT formulation technologies, including nano-suspensions, solid dispersions, nanoemulsions, co-crystals, and cyclodextrins, which aim to improve APT solubility and bioavailability. However, most existing technologies are still in the preclinical stage and face challenges such as scalability and stability in large-scale production (contamination risks from grinding methods), safety evaluation (mechanisms of nanoemulsion distribution within the body), and cost control (screening of co-crystal ligands). Future research could explore multi-technology synergies (e.g. eutectic-nanoemulsion composite systems) and emerging delivery strategies (e.g. 3D-printed formulations) to advance the clinical translation of APT formulations.

【Keywords】 Aprepitant; Nausea and vomiting; New dosage forms; New technology in formulation

化疗导致的恶心呕吐 (chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV) 是癌症患者治疗过程中的主要不良反应之一^[1-2]。CINV 的发生涉及复杂的神经递质交互, 尤其是血清素和 P 物质途径的相互作用^[3], 且可能导致一系列严重并发症, 如体力衰退、体重减轻、电解质失衡、脱水或厌食, 甚至可能引发骨折、食管撕裂、精神状态和行为能力的下降, 以及伤口开裂等严重后果^[4]。这些并发症不仅严重影响患者的生活质量, 还可能导致患者对化疗的依从性降低, 影响治疗效果, 甚至导致治疗中断。目前, CINV 的控制仍然是一个亟待解决的问题。

阿瑞匹坦 (aprepitant, APT) 是临床上治疗 CINV 的一线用药, 具体结构见图 1, 其通过结合神经激肽-1 (neurokinin-1, NK-1) 受体, 阻断 NK-1 受体与 P 物质结合, 从而在中枢层面抑制呕吐的发生^[5]。APT 具有水溶性低 (3~7 μg/mL, pH 2~10) 和渗透性差等特点, 属于生物药剂学分类系统 (biopharmaceutical classification system, BCS) IV 类药物, 限制了其在临床中的应用^[6-7]。目前国内 APT 的临床制剂主要为口服制剂和静脉注射剂, 口服制剂面临肝首过效应、易受食物影响和生物利用度低等问题, 且患者在呕吐较为严重时无法用药; 而静脉注射剂使用不方便, 患者依从性差, 需专业人员操作^[8-10]。APT 临床制剂的以上问题是造成 CINV 控制不佳的重要原因之一。

当前, CINV 的药物除 APT 外, 还包括 5-HT₃ 受体拮抗剂 (如昂丹司琼) 及 NK-1/5-HT₃ 复方制剂 (如奈妥匹坦/帕洛诺司琼)。然而, 昂丹司琼对延迟性 CINV 效果有限, 而复方制剂成本高昂且需频繁给药。相比之下, APT 通过长效阻断 NK-1 受体展现出独特优势, 但其低溶解度严重制约疗效。因此, 开发 APT 的新剂型和新的

给药途径对于提高 CINV 的控制率具有重要意义。本文通过查阅国内外文献, 对 APT 的新剂型和新技术进行综述, 旨在为 APT 的新型给药系统提供参考, 期望提高 APT 和抗化疗导致恶心呕吐药物的临床应用效果。

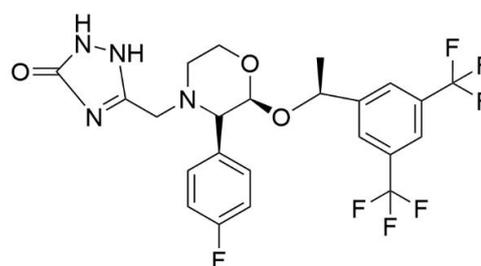


图1 APT的结构式

Figure 1. Structural formula of APT

1 改善难溶性药物溶解度的新技术概况

据统计, 约 40% 高通量筛选药物和约 60% 直接合成药物存在水溶性差的问题, 会导致药物吸收不良、生物利用度降低以及药效延迟, 是新药研发和制剂开发的重大挑战^[11]。口服制剂虽然应用广泛、患者接受度高, 但难溶性药物在制备成口服制剂时, 常常因溶解和溶出受限, 难以满足治疗所需的高生物利用度, 从而限制了众多新合成药物的应用潜力^[12]。

为了克服药物溶解性差等特点, 除传统的制成可溶性盐、使用助溶剂等手段外, 新型制剂技术应运而生。针对难溶性药物 APT, 文献中报道了多种新型技术和制剂, 包括纳米混悬体、固体分散体、纳米乳、共晶和环糊精包合物等, 以解决其溶解性问题。

2 纳米混悬体技术在改善 APT 溶解性中的应用

纳米混悬体是通过在溶液中加入少量表面活

剂，用适当的技术将药物粒子悬浮于分散介质中，形成的纳米分散体系^[13]。相比于其他载体，纳米混悬体具有载药量高、处方工艺简单、比表面积大、溶出速度快、生物利用度高等优势。尤其对于难溶性药物来说，纳米混悬体可以通过减小药物粒径，从而大大提高药物的溶解度，且可通过控制药物的粒径达到不同的释放速率^[14]。

制备纳米混悬体的方法较多，主要分为“自下而上”法（bottom-up，如反溶剂沉淀法）和“自上而下”法（top-down，如介质研磨法）、高压均质法等。其中反溶剂沉淀法是将难溶性药物溶解于良性溶剂中，再将含有难溶性药物的溶液加入到反溶剂中，药物因达到过饱和而析出纳米混悬体^[15]。此法操作简单，无需特殊设备，但需使用有机溶剂，可能存在有机溶剂残留等问题，具体流程见图 2。

介质研磨法是通过高速旋转的研磨介质和研磨室腔室壁产生的强大剪切力，将大颗粒物料有效地破碎，使其颗粒尺寸从微米级降至纳米级的方法^[16-17]。该法具有温度可控的特点，所以还特别适用于对热不稳定的药物，但该方法耗时较长，制备的效率较低，且研磨珠易造成药物污染，具体流程见图 3。

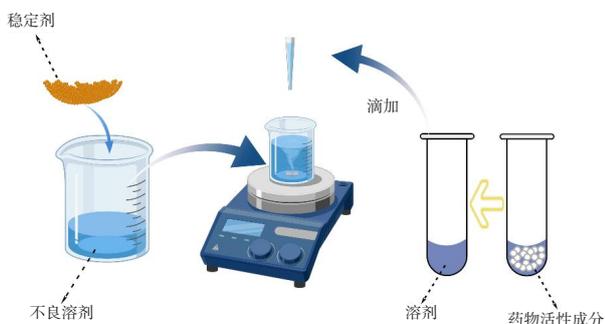


图2 反溶剂沉淀法制备示意图

Figure 2. Schematic diagram of preparation by anti-solvent precipitation method

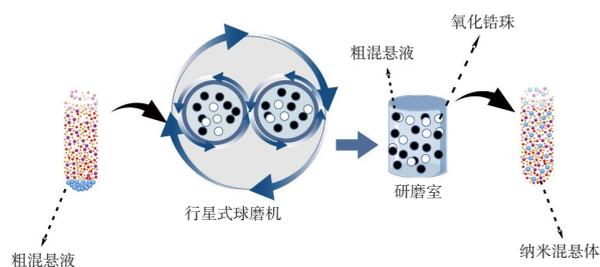


图3 研磨法制备示意图

Figure 3. Schematic of preparation by grinding method

高压均质法是指物料通过一个特别设计的均质阀或细小缝隙时受到强烈的剪切力、冲击力和空化效应的作用，使得物料中的大颗粒被有效地破碎，从而得到纳米混悬体。该法操作简单，所制备的纳米混悬体粒径小且分布范围窄，可以避免使用对人体有害的附加剂和有机溶剂，是目前进行大规模生产的首选方法^[18-19]，具体制备流程见图 4。

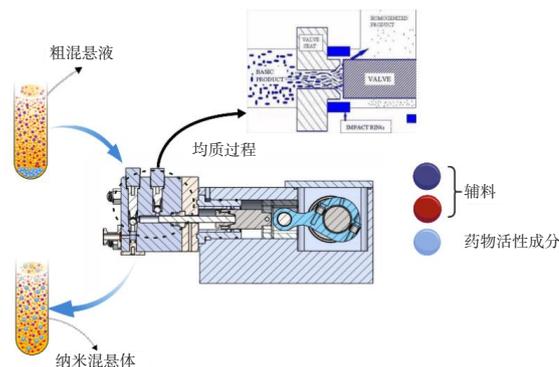


图4 高压均质法制备示意图

Figure 4. Schematic diagram of preparation by high pressure homogenization method

将 APT 制备成纳米混悬体的文献较多，包括反溶剂沉淀法、研磨法以及其它新型技术。以上技术主要针对 APT 口服制剂的研究，主要目的是增加 APT 的溶解度和避免食物的影响等，从而提高其口服生物利用度。

2.1 反溶剂沉淀法

李兴亚^[20]以丙酮为溶剂，水为反溶剂，羟丙甲基纤维素为稳定剂制备纳米混悬体，该制剂的粒径为 240 nm，稳定性较好，存放 120 d 其药物含量变化不大。体外释放实验表明，在 15 min 内该制剂的累计释放百分率可达 90%，远高于物理混合物和 APT 原料药。通过 Caco-2 细胞 transwell 模型进行透过性检测，结果显示纳米混悬体在 AP-BL 侧的表观透过系数是 Emend（已上市的 APT 口服片剂）的 1.19 倍，说明其透过性能相较于 Emend 有显著提升。大鼠体内药代动力学研究表明，纳米混悬体的生物利用度较 Emend 提高了 57.3%，说明纳米混悬体能有效提升 APT 的口服生物利用度。

Angi 等^[21]采用反溶剂沉淀法制备得到的混悬体粒径小于 100 nm，具有瞬时再分散特性，并显著提高了 APT 的表观溶解度和渗透性。此外，该研究进行了小猎犬体内药代动力学实验，发现

与口服 APT 原料药相比, 该制剂血药浓度更高, 与 Emend 相当, 说明该制剂提高了 APT 的生物利用度。该研究进一步研究了在空腹和进食状态下该制剂、APT 原料药和 Emend 的体内药代动力学过程, 结果表明, 口服 APT 原料药存在食物效应, Emend 的食物效应大大降低, 而该制剂几乎没有这种效应, 表明该制剂口服后避免了食物的影响。

2.2 研磨法

为探究研磨法和固化作用对纳米混悬体的影响, Toziopoulou 等^[22] 选用羟丙基纤维素或羟丙甲纤维素 (Pharmacoat 603) 与十二烷基硫酸钠组成复合稳定剂, 通过研磨法制得粒径约为 300 nm 的 APT 纳米混悬体。该混悬体的吸湿性较低, 且由于 APT 的 II 型晶格在强度上表现出各向异性, 因此需要较长的研磨时间以获得更小的纳米粒子, 然而过长的研磨时间可能会导致纳米粒子的破裂。该研究发现湿法研磨中颗粒会发生破碎, 还发现喷雾干燥法固化效果优于冷冻干燥法, 前者制备的混悬体粉末呈球形团聚体, 流动性较好; 后者制备的混悬体冻干粉末呈连续状, 流动性差。

Liu 等^[23] 选用羟丙基壳聚糖为稳定剂, 通过研磨法制备的 APT 纳米混悬体粒径为 (151 ± 14.5) nm, Zeta 电位为 (63.5 ± 0.34) mV。溶解度和体外释放度实验表明, 该制剂的溶解度是 APT 原料药的两倍, 且在短短 5 min 内就达到约 90% 的累积释放率, 远高于原料药和 Emend, 说明减小药物粒径能够提高 APT 的溶解性和体外释放度。采用 Caco-2 细胞模型对该制剂的透膜性进行研究, 发现羟丙基壳聚糖显著降低了 Caco-2 细胞的细胞电阻值, 能促进细胞旁路吸收。与 APT 原料药相比, 该制剂在 Caco-2 细胞中的表观渗透系数增加了 2.2 倍; 与 Emend 相比, 该制剂在大鼠体内的相对生物利用度高达 147.7%。以上结果表明, 该 APT 纳米混悬体的生物利用度和渗透性都得到了显著提高。

2.3 其他方法

除以上 2 种方法外, 尚有其他文献将 APT 制备成纳米混悬体。Kalvakuntla 等^[24] 采用 H96 工艺制备了 APT 纳米混悬体, 这是一种结合了冷冻干燥法和高压均质法的复合制备工艺。该方法制备的 APT 纳米混悬体粒径为 35.82 nm, 且不同 pH 条件下该制剂的溶解度和释放度均

高于 APT 原料药, 但药物的晶型发生了改变。Kakade 等^[25] 采用微流控技术制备了 APT 纳米混悬体, 该混悬体的粒径为 721 nm, 多分散指数 (polydispersity index, PDI) 为 0.106, Zeta 电位为 -8.06 mV。使用扫描电镜 (scanning electron microscope, SEM)、差示扫描量热法 (differential scanning calorimetry, DSC) 和 X 射线衍射 (X-ray diffraction, XRD) 对其进行表征, 发现该制剂的辅料和原料药未发生作用, 且药物晶型未发生改变。体外释放度结果表明, 该制剂在 60 min 内累计释放百分率为 100%, 药物的溶解度和溶出速度相较于原料药得到了极大的提升。

3 固体分散体技术在改善 APT 溶解性中的应用

固体分散体系指药物以分子、胶态、无定形、微晶等状态均匀分散在某一固体载体物质中所形成的分散体系, 此时药物通常以无定形分散于载体当中^[26]。该方法可以降低药物的晶格能, 减少药物溶解所需的能量, 从而提高药物的溶解度, 增加药物的生物利用度。固体分散体具有制备简单、稳定性好等优点, 已展现出良好的市场潜力和前景^[27]。

制备固体分散体的方法主要有溶剂蒸发法、热熔挤出法和喷雾干燥法等^[14]。其中溶剂蒸发法是将药物和聚合物溶解在溶剂或混合溶剂中, 随后将其蒸发, 得到固体分散体^[28-29], 具体流程见图 5。该方法非常简单、方便且重现性好。虽然溶剂蒸发法在提高难溶性药物的溶解特性方面已得到广泛证实, 但该系统的实际应用仍受到限制, 比如药物和载体可溶解在挥发性溶剂中, 且生产工艺困难, 如剂型开发复杂, 工业化规模较小。热熔挤出法是工业生产固体分散体最常用的制备技术之一, 利用动力学和热力学原理加速了药物活性物质在聚合物载体中的熔融, 提高了难溶性药物的溶解速率^[30]。与传统固体分散体技术相比, 热熔挤出法工艺步骤少, 投资成本低, 无需溶剂, 近年来备受制药行业的关注。喷雾干燥^[31] 是一种工业中较常见的干燥技术, 可将溶液、乳液或悬浮液干燥为固态粉末或颗粒, 1865 年最初用于蛋白处理, 随着深入地研究, 喷雾干燥技术更加成熟, 应用范围更加广泛, 目前已应用于食品、医药、化工等多个领域。喷雾干燥法具有干燥效率高、可工业化生产等优点。

将 APT 制备成固体分散体的文献较多，主要包括溶剂蒸发法和热熔挤出法等，且主要针对口服制剂的研究，其目的是增加 APT 的溶解度提高释放度，从而提高口服生物利用度。

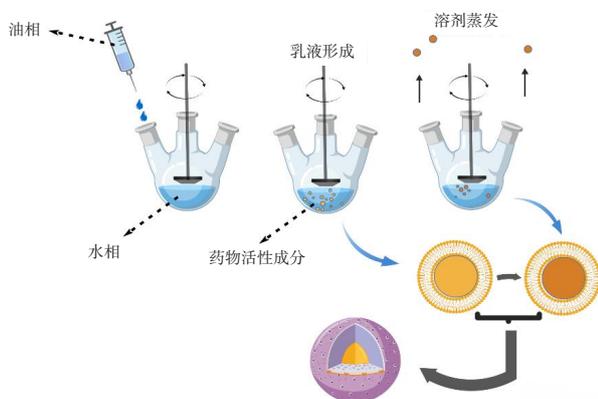


图5 溶剂蒸发法制备过程

Figure 5. Preparation process by solvent evaporation method

3.1 溶剂蒸发法

Liu 等^[32] 选用 HPMCAS-LF 作为载体，通过溶剂蒸发法制备了 APT 固体分散体，该制剂中 APT 为无定形态。体外释放度结果显示，该制剂在 30 min 内的累计释放百分率高达 $87.51\% \pm 4.19\%$ ，而 APT 原料药的累计释放百分率仅为 $11.02\% \pm 1.36\%$ ，说明固体分散体能提高药物的释放速度。在 Caco-2 细胞实验中，该制剂显著提高了 APT 的渗透量，这表明固体分散体有助于改善药物的渗透性。

在另一项研究中，Liu 等^[33] 选用 Soluplus 作为载体，同样通过溶剂蒸发法制备了 APT 固体分散体。通过 XRD、DSC 和 SEM 分析确认，该制剂中的 APT 为无定形态。溶解度结果表明，该制剂的溶解度是 APT 原料药的 5 倍。大鼠灌胃体内药代动力学表明，该制剂在 0~48 h 的血药浓度-时间曲线下面积 (area under the plasma concentration-time curve, AUC) 和血药峰浓度 (maximum concentration, C_{max}) 分别为 $(19.10 \pm 3.10) \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 和 $(2.085 \pm 0.30) \mu\text{g/mL}$ ，与 Emend 的生物利用度相当，相较于原料药有显著提升。

3.2 热熔挤出法

王冰茜等^[34] 采用热熔挤出法、溶剂-熔融法以及喷雾干燥法 3 种不同的制剂工艺制备 APT 固体分散体，并研究了不同工艺因素对固体分散体

性质的影响。研究表明，当采用热熔挤出法时，APT 固体分散体具有低含水量和低引湿性的特性，且药物以无定形态存在。这种固体分散体能够在酸性环境中有效溶解并释放药物，与原料药相比，其在胃肠道复杂 pH 环境中的溶解性受到的影响较小。以上结果表明该固体分散体在胃肠道中具有更好的稳定性和溶解性能，且考虑到 APT 体内的生物药剂学性质，热熔挤出工艺更适用于制备 APT 固体分散体。

王盈等^[35] 则利用热熔挤出技术成功开发了一种能够改善体外释放性能的 APT 固体分散体。该制剂包含无定形和结晶两种形态，且在加速稳定性实验中表现出良好的稳定性。与 APT 原料药相比，该固体分散体在 10 min 内的药物释放量提高了约 50%，在 30 min 内，药物释放量增长了 6~7 倍。此外，与较大粒径的固体分散体相比，较小粒径的固体分散体具有更高的吸湿率和体外释放速率，这表明粒径是影响固体分散体吸湿性和释放性能的一个重要因素。

4 纳米乳技术在改善 APT 溶解性中的应用

乳剂是由水相、油相以及两亲性物质 (乳化剂) 构成的混合体系，其呈现为单一、光学各向同性的液体状态，并具备显著的动力学稳定性^[36]。其中，纳米乳具有黏度低、载药量高、毒性低且性状稳定等优点。纳米乳制备工艺简便且成熟，确保了其良好的热力学稳定性。纳米乳具有极低的界面张力、优异的溶解能力、稳定的热力学性质、较低的粘度、较高的表面积以及较小的粒径等特点。特别是作为难溶性药物的载体，纳米乳能够显著提升这些药物的溶解度，从而大幅提高其生物利用度，为药物传递系统提供了高效的解决方案^[37-38]。

制备纳米乳的方法主要有高压均质法、机械搅拌法和超声波乳化法等。机械搅拌法^[39] 基于搅拌器的高速旋转产生的剪切力，将一种液体 (分散相) 分散成微小滴状，并均匀地分散在另一种液体 (连续相) 中。但在搅拌过程中可能会产生热量，影响乳剂的稳定性。超声波乳化法是一种利用超声波能量将两种或两种以上不相溶的液体混合均匀，形成乳状液的工艺过程^[40]。超声波乳化法虽然能高效制备小尺寸、稳定性高的乳液，

但存在成本高、处理量有限、维护要求严格及可能影响产品成分等优点。

将 APT 制备成纳米乳的文献较多,包括高压均质法、机械搅拌法等,且主要针对口服制剂和静脉注射给药制剂的研究。其主要目的是增加 APT 的溶解度,同时减缓药物的释放速率,提高其生物利用度。

4.1 高压均质法

为提高 APT 的溶解度且达到缓释效果,武晨思等^[41]采用高压均质法制备 APT 磷脂复合物亚微乳,该制剂的外观为淡黄色乳状液体,平均粒径为 (82.82 ± 1.56) nm, PDI 为 0.200 ± 0.001 , Zeta 电位为 (-52.20 ± 2.43) mV,具有较高的载药量和包封率。在溶血实验和体外释放实验中,发现该制剂的溶血率低于安全阈值,表明其具有良好的生物相容性,且体外释药符合 Higuchi 模型,24 h 内该制剂的累计释放百分率为 $50.24\% \pm 2.87\%$,明显低于 APT 原料药,表明该制剂在提高 APT 溶解度的同时具有一定的体外缓释效果。

为提高 APT 的生物利用度和延长在血液中的滞留时间,Zhang 等^[42]采用薄膜分散和高压均质相结合的方法制备了 APT 胆固醇半琥珀酸酯(cholesteryl hemisuccinate, CHEMS)离子对复合物乳液(AIPE)。研究人员首先合成了 APT-CHEMS 离子对,并通过 DSC、傅里叶变换红外光谱仪(fourier transform infrared spectroscopy, FT-IR)、XRD 和核磁共振氢谱(^1H nuclear magnetic resonance spectra, ^1H -NMR)的结果验证了该离子对的形成。该离子对的形成增加了 APT 物理和化学稳定性。随后,研究人员将该离子对制成乳剂,并最终通过高压均质形成 AIPE。AIPE 在高温条件下稳定性较好,其包封率超过 90%,粒径为 (106.8 ± 65.62) nm, Zeta 电位为 -53.4 mV。研究人员通过大鼠尾静脉注射进行药代动力学实验,结果显示其相对生物利用度为 114.31%,且该制剂的生物利用度和血药浓度较 APT 原料药显著提高,与参比制剂 CINVANTI(已上市的 APT 注射乳剂)的血药浓度相当。AIPE 的平均滞留时间(mean residence time, MRT)是 APT 原料药的 6.86 倍,显著延长了 APT 在血液中的滞留时间。此外, AIPE 和 CINVANTI 的表观分布容积和 $t_{1/2}$ 无显著差异,表明 AIPE 与 CINVANTI 在体内具有相似的药代动力学行为。

为提高 APT 在体内的生物利用度且达到缓释和靶向作用,Li 等^[43]采用溶剂蒸发和高压均质相结合的方法制备了 APT 磷脂复合物静脉乳剂(APT-IE),该制剂的粒径为 (82.83 ± 1.89) nm, PDI 为 0.243 ± 0.008 , Zeta 电位为 (-59.0 ± 2.54) mV,包封率和载药量均较高。DSC、FT-IR 和 XRD 结果证实了药物与辅料之间发生了相互作用,表明 APT 与磷脂形成了磷脂复合物。APT-IE 在 8 h 和 24 h 的体外的累积释放百分率分别为 32% 和 50%,表明 APT-IE 具有缓释特性。在大鼠体内的药动学和组织分布研究中,APT-IE 显示出明显的肝靶向性, $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{\max} 均约为 APT 原料药组的 3 倍,且 APT-IE 的清除率低于原料药溶液,说明 APT-IE 能够延长 APT 在血液中的滞留时间。以上结果表明,APT-IE 可以显著提高 APT 在体内的生物利用度且达到缓释和靶向作用。

4.2 机械搅拌法

为增强 APT 的缓释效果和其对组织的靶向性,葛捷嘉^[44]利用搅拌法成功制备了 APT 自微乳,该制剂外观澄清透明,流动性良好,粒径为 (24.67 ± 0.014) nm, PDI 为 0.162 ± 0.003 。通过 DSC、FT-IR 和 XRD 分析,证实了 APT 分子被包裹于微乳中,呈现无定型状态。体外释放试验结果显示,与 APT 原料药相比,该制剂在 36 h 内的释放量显著降低,表明微乳有一定的缓释作用,并且在不同 pH 的溶出介质中的释放量顺序为 $\text{pH } 1.2 > \text{pH } 4.5 > \text{pH } 6.8 > \text{pH } 7.4$ 。在大鼠胃灌注和肠灌注试验中,该制剂的吸收百分率是 APT 原料药的 5.22 倍。小鼠体内药代动力学研究结果显示,单次口服给药后,该制剂的 $AUC_{0-36\text{ h}}$ 为 (135.34 ± 0.25) $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$,而 Emend 的 $AUC_{0-36\text{ h}}$ 为 (93.24 ± 0.13) $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 。此外,在小鼠脑组织中,其 C_{\max} 是 Emend 的 1.28 倍,且具有更高的脑组织浓度。以上结果表明,APT 自微不仅提高了药物的生物利用度,还增强了药物对脑部的靶向性。

为增强 APT 的药效持续时间和提高抗呕吐疗效,孔海婷^[45]通过搅拌法成功制备了 APT 复合微乳(APT-Mds),并将其制备成冻干粉。APT-Mds 的平均粒径为 (16.41 ± 1.05) nm, PDI 为 0.32 ± 0.06 ,具有较高的包封率和载药量。通过 DSC、FT-IR 和 XRD 证实了 APT 被成功包裹在

APT-Mds 中, 并为无定型状态。在 pH 7.4 的条件下, 36 h 内仅有 34.43% 的 APT 从 APT-Mds 样品中释放, 表明该体系具有缓释作用。体内药物动力学研究显示, 小鼠尾静脉注射 APT-Mds 后, 其药代动力学特征与参比制剂 Tennant (已上市的福沙匹坦注射剂) 相似, 但 APT-Mds 的血浆 AUC 约为 Tennant 的 1.8 倍。同时, APT-Mds 的 CL 是 Tennant 的 0.6 倍, $T_{1/2}$ 是 Tennant 的 1.1 倍。说明 APT-Mds 在体内的吸收更好, 药效维持时间更长。以上结果表明, APT-Mds 其效果明显优于 Tennant, 有更良好的抗呕吐效果。

5 共晶技术在改善 APT 溶解性中的应用

药物共晶是指药物活性成分和共晶配体以固定的化学计量比通过非共价键相互作用结合而成的新结晶体^[46]。该技术可以在不改变药物分子结构的同时改善其理化性质, 特别是对于 BCS IV 类药物, 共晶技术可以提高其溶出速率和溶解度, 从而提高其体内吸收及生物利用度。

共晶的制备过程中, 需要克服分子内氢键、范德华力等各种键能的阻力, 因此筛选有效配体成为共晶制备的一大难点。目前共晶的制备工艺分为溶液法和固体法两大类, 主要包括了溶剂挥发法、反应结晶法、混悬结晶法、研磨法、熔融法、超声波辅助结晶、真空干燥法、喷雾干燥法等^[47]。

苏娟^[48]通过溶剂挥发法成功制备了 APT 共晶, 具体制备过程为: 将药物、载体和增塑剂溶解在单一或混合溶剂中, 除去溶剂, 在析出物中药物以微晶、无定形、分子状态分布, 通过对处方工艺的优化, 最终形成共晶。通过 XRD、FT-IR 和 DSC 分析发现药物晶型发生改变, 可能是由于药物分子与辅料之间形成了氢键, 这说明形成了 APT 共晶。饱和和溶解度研究表明, APT 共晶的表观溶解度在 15 min 达到最高, 比 APT 原料药的溶解度提高了约 35 倍。共晶在高温、高湿和强光照射等条件下, 其外观性状、显微结构以及动态溶解度均无显著变化, 表明共晶的稳定性较好。在大鼠体内的肠吸收研究中, 原料药与共晶的吸收速率常数分别为 5.89 ± 3.93 和 15.42 ± 3.18 , 有效渗透系数分别为 0.76 ± 0.55 和 2.30 ± 0.45 , 说明 APT 共晶在大鼠体内的吸收较原料药有所提高。以上结果表明, APT 共晶是一

种有潜力的药物递送系统, 能够提高药物的溶解度和生物利用度, 同时保持良好的稳定性。

6 环糊精包合物在改善 APT 溶解性中的应用

环糊精是一种具有独特中空圆筒结构的分子, 其疏水中心空腔和亲水外表面可以装载各种无机/有机分子, 从而形成主客体复合物或超分子物质^[49]; 该种独特的结构还可以提高药物溶解度、生物相容性, 增加药物稳定性, 同时不引起免疫反应。

环糊精包合物的制备方法包括饱和水溶液法、研磨法、冷冻干燥法和喷雾干燥法。文献报道 APT 环糊精的制备方法目前仅有饱和水溶液法, 该法是指在一定的温度和压力条件下, 将药物溶解在含有环糊精的饱和水溶液中, 直到在水中达到最大溶解度, 此时溶液中药物浓度不再增加, 多余的药物将以固体形式存在于溶液中, 从而形成环糊精包合物^[50-51]。

Ren 等^[52]利用饱和水溶液法成功制备了 APT- β -环糊精包合物, 并通过 FT-IR、XRD 和 DSC 对其进行了表征。研究结果表明, 在包合物的形成过程中, 药物分子不再以结晶形式存在, 而是被成功包裹在环糊精的空腔中。与 Emend 相比, 该包合物在各种介质中的溶解速率和累计释放百分率均有所提高。稳定性研究显示, 该包合物在加速条件下有较好的稳定性。在比格犬体内药代动力学实验中, 口服给药后, Emend 的 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 分别为 53.516 和 57.741 ng·h/mL, 而包合物的 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 分别为 53.020 和 57.705 ng·h/mL, 表明包合物的 AUC 与 Emend 相当。Emend 和包合物的 C_{max} 分别为 2.383 和 2.413 ng/mL, 说明二者均具有良好的胃肠道渗透性。Emend 和包合物的 C_{max} 和 AUC_{0-1} 的测试/参考比值 (90% 置信区间) 在 80%~125% 之间, 这表明两种制剂在统计学上具有生物等效性。但 Emend 中含有十二烷基硫酸钠, 其具有胃肠刺激性和溶血现象, 而该制剂克服了此问题。以上结果说明 APT 环糊精包合物是一种有效的药物递送系统, 能够提高药物的溶解性和生物利用度, 同时保持与市售制剂相似的药代动力学特性, 克服市售制剂 Emend 的缺陷。对上述 APT 新剂型和新技术进行总结, 具体见表 1。

表1 APT新型制剂技术特性与临床应用前景对比分析表

Table 1. Comparison and analysis of the technical characteristics and clinical application prospects of new formulations of APT

剂型	优势	局限性	临床转换阶段	前景
纳米混悬体	①显著提升APT的溶解度 ②提高口服生物利用度 ③制备方法较为简便	①稳定性较差 ②研磨法存在污染风险 ③反溶剂沉淀法存在有机溶剂残留等问题	实验室研究为主	①具有快速起效与生物利用度优势，未来可发展多种给药剂型 ②具有长效缓释的潜力，可发展长效制剂
固体分散体	①无定形态显著提高溶解度（达原料药5倍） ②热熔挤出法工艺成熟，可用于连续生产	①固体分散体具有较强吸湿性 ②晶型易发生转变	①热熔挤出技术实现工业化（西捷药业建成生产线） ②齐鲁制药等企业开展临床III期研究	①目前已有企业建成生产线，将很快会有产品上市 ②与其他化疗呕吐药物组成复方，达到更好疗效
纳米乳	①具有一定的靶向性（肝和脑） ②已有注射剂型获批上市	①磷脂复合物工艺复杂 ②乳剂稳定性受温度影响 ③生产成本较高	多款注射乳剂获批上市	①具有靶向与缓释双重优势，可向脑肿瘤化疗延伸 ②联合脂质体技术，开发多功能乳剂
共晶	①表观溶解度提升35倍 ②具有较好的稳定性	①配体筛选周期长 ②规模化生产难度大 ③体内释放机制复杂	①实验室阶段 ②部分企业获得专利，尚未进入临床	①具有较高的溶解度，可替代部分纳米制剂 ②由于部分企业已布局专利，将很快会有产品上市
环糊精包合物	与口服制剂相比，有较好的掩味效果	①载药量较低 ②包合率控制难度大 ③需辅料优化（如 β -环糊精衍生物）	目前还停留在临床前研究	由于掩味效果显著，可能开发口腔速溶膜等新型剂型

7 结语

综上所述，为了提升 APT 药物的溶解性和生物利用度，并实现缓释或靶向治疗的效果，当前关于 APT 新型给药系统的研究主要聚焦于纳米混悬体、纳米乳和固体分散体三大方向，这 3 种技术已在提升药物性能方面展现出显著优势。然而，关于共晶和环糊精包合物在 APT 药物中的应用研究相对较少，有待进一步深入探索。纳米混悬体技术通过减小药物粒径，增加比表面积，显著提升了药物的溶出速率和生物利用度。固体分散体技术不仅优化了药物的体外释放性能，也在一定程度上促进了药物的体内吸收。而纳米乳作为一种高效的药物载体，不仅在提高难溶性药物 APT 的溶解度和生物利用度方面表现出卓越性能，还兼具缓释和靶向的治疗潜力。这些创新给药系统的研发，为 APT 药物的临床应用提供了更为广阔的前景。

关于 APT 新型给药系统的研究虽取得了一定进展，但大多仍处于实验室和临床前研究阶段。纳米乳在体内的分布、代谢和清除过程复杂，需要进一步体内研究以深入了解其药代动力学和药效学特性；固体分散体技术虽能提高 APT 的溶解度和体内吸收，但应用范围仅限于口服制剂；纳

米混悬体技术同样缺乏临床研究。当前，纳米乳技术因兼具靶向与缓释特性，而共晶技术受限于配体筛选周期，仅部分药企获得专利；固体分散体因热熔挤出工艺的成熟，正逐步向工业化生产过渡，国内首条热熔挤出连续生产线已建成，并成功开发 APT 固体分散体。未来研究应着重于简化制备工艺、提高效率，并加快临床研究和上市转化，以促进 APT 制剂在临床治疗中的应用，提升治疗效果。

参考文献

- Gao A, Guan S, Sun Y, et al. Prolonged usage of fosaprepitant for prevention of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 609. DOI: [10.1186/s12885-023-11070-3](https://doi.org/10.1186/s12885-023-11070-3).
- Navari R, Binder G, Molasiotis A, et al. Duration of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) as a predictor of recurrent CINV in later cycles[J]. *Oncologist*, 2023, 28(3): 208–213. DOI: [10.1093/oncolo/oyac240](https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac240).
- Gupta K, Walton R, Kataria SP. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: pathogenesis, recommendations, and new trends[J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2021, 26: 100278. DOI: [10.1016/j.ctarc.2020.100278](https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100278).
- Shirley M. Netupitant/palonosetron: a review in chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. *Drugs*, 2021, 81(11): 1331–1342. DOI: [10.1007/s40265-021-01558-2](https://doi.org/10.1007/s40265-021-01558-2).

- 5 Nivatsi M, Aslanidou I, Mantadakis E. Highly effective use of aprepitant in an adolescent girl with severe cyclic vomiting syndrome[J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(3): e241132. DOI: [10.1136/bcr-2020-241132](https://doi.org/10.1136/bcr-2020-241132).
- 6 郭宗儒. 首创的神经激肽受体拮抗剂阿瑞吡坦[J]. *药理学学报*, 2023, 58(3): 800-804. [Guo ZR. The first neurokinin receptor antagonist, aprepitant[J]. *Journal of Pharmacy*, 2023, 58(3): 800-804.] DOI: [10.16438/j.0513-4870.2019-0279](https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2019-0279).
- 7 Zhang Z, Hao G, Sun X, et al. PVP/aprepitant microcapsules produced by supercritical antisolvent process[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 10679. DOI: [10.1038/s41598-024-60323-z](https://doi.org/10.1038/s41598-024-60323-z).
- 8 Krishna SS, Farhana SA, Ardra TP, et al. Modulation of immune response by nanoparticle-based immunotherapy against food allergens[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1229667. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1229667](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1229667).
- 9 王海亮, 张玮, 娄梅梅, 等. 静脉注射类药物适宜给药途径分析[J]. *临床合理用药*, 2024, 17(22): 109-112. [Wang HL, Zhang W, Lou MM, et al. Analysis of appropriate routes of administration for intravenous drugs[J]. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*, 2024, 17(22): 109-112.] DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.22.032](https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.22.032).
- 10 吕春艳, 厚晓庆, 崔闻宇, 等. 基于多效应稳定剂改善药物纳米结晶稳定性研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2024, 59(16): 1488-1494. [Lyu CY, Hou XQ, Cui wY, et al. Progress in improving the stability of drug nanocrystals based on multi-effect stabilizers[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2024, 59(16): 1488-1494.] DOI: [10.11669/cpj.2024.16.006](https://doi.org/10.11669/cpj.2024.16.006).
- 11 曹麒麟, 韩晓璐, 高静, 等. 提高难溶性药物生物利用度的研究进展[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2021, 35(4): 352-356. [Cao QL, Han XL, Gao J, et al. Progress in improving the bioavailability of insoluble drugs[J]. *Journal of Hubei University of Science and Technology (Medical Sciences)*, 2021, 35(4): 352-356.] DOI: [10.16751/j.cnki.2095-4646.2021.04.0352](https://doi.org/10.16751/j.cnki.2095-4646.2021.04.0352).
- 12 刘晓雪, 龚俊波, 魏振平. 纳米晶体技术及其提升水难溶药物药理学功效的研究进展[J]. *药理学学报*, 2021, 56(12): 3431-3440. [Liu XX, Gong JB, Wei ZP. Advances in nanocrystal technology and its application to improve the pharmacological efficacy for poorly-water soluble drugs[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2021, 56(12): 3431-3440.] DOI: [10.16438/j.0513-4870.2021-0416](https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2021-0416).
- 13 Myburgh J, Liebenberg W, Willers C, et al. Investigation and evaluation of the transdermal delivery of ibuprofen in various characterized Nano-Drug delivery systems[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(10): 2413. DOI: [10.3390/pharmaceutics15102413](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15102413).
- 14 Sahibzada MUK, Zahoor M, Sadiq A, et al. Bioavailability and hepatoprotection enhancement of berberine and its nanoparticles prepared by liquid antisolvent method[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2021, 28(1): 327-332. DOI: [10.1016/j.sjbs.2020.10.006](https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.10.006).
- 15 Thon C, Böttcher AC, Möhlen F, et al. Multi-modal framework to model wet milling through numerical simulations and artificial intelligence (part 2)[J]. *Chem Engine J*, 2022, 450: 137947. DOI: [10.1016/J.CEJ.2022.137947](https://doi.org/10.1016/J.CEJ.2022.137947).
- 16 魏其鹏, 吴恒乾, 布汝朋, 等. 湿法研磨技术制备纳米制剂及质量评价研究进展[J]. *聊城大学学报(自然科学版)*, 2024, 37(6): 78-86. [Wei QP, Wu HQ, Bu RP, et al. Progress in the preparation and quality evaluation of nanoformulations using wet media milling technology[J]. *Journal of Liaocheng University (Natural Science Edition)*, 2024, 37(6): 78-86.] DOI: [10.19728/j.issn1672-6634.2024030012](https://doi.org/10.19728/j.issn1672-6634.2024030012).
- 17 范冉冉. 紫杉醇温敏凝胶的制备及其在预防肿瘤术后复发中的应用[D]. 安徽蚌埠: 蚌埠医学院, 2022. DOI: [10.26925/d.cnki.gbbye.2022.000272](https://doi.org/10.26925/d.cnki.gbbye.2022.000272).
- 18 张领, 程佳慧, 常金花, 等. 水飞蓟宾纳米混悬剂的制备与体外评价[J]. *中国医药工业杂志*, 2022, 53(2): 233-239. [Zhang L, Cheng JH, Chang JH, et al. Preparation and *in vitro* evaluation of silybinin nanosuspension[J]. *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, 2022, 53(2): 233-239.] DOI: [10.16522/j.cnki.cjph.2022.02.010](https://doi.org/10.16522/j.cnki.cjph.2022.02.010).
- 19 刘磊. 双嘧达莫纳米混悬剂的制备与药物溶出研究[J]. *西北药理学杂志*, 2021, 36(3): 439-443. [Liu L. Preparation of dipyridamole nanosuspensions and simulation of drug dissolution *in vivo*[J]. *Northwest Pharmaceutical Journal*, 2021, 36(3): 439-443.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-2407.2021.03.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-2407.2021.03.020).
- 20 李兴亚. 阿瑞匹坦纳米制剂的制备与表征[D]. 北京: 北京化工大学, 2019. DOI: [10.26939/d.cnki.gbhgu.2019.001153](https://doi.org/10.26939/d.cnki.gbhgu.2019.001153).
- 21 Angi R, Solyosi T, Ötvös Z, et al. Novel continuous flow technology for the development of a nanostructured aprepitant formulation with improved pharmacokinetic properties[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 86(3): 361-368. DOI: [10.1016/j.ejpb.2013.10.004](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.10.004).
- 22 Toziopoulou F, Malamatarí M, Nikolakakis I, et al. Production of aprepitant nanocrystals by wet media milling and subsequent solidification[J]. *Int J Pharm*, 2017, 533(2): 324-334. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2017.02.065](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.02.065).
- 23 Liu J, Li S, Ao W, et al. Fabrication of an aprepitant nanosuspension using hydroxypropyl chitosan to increase the bioavailability[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 631: 72-77. DOI: [10.1016/j.bbrc.2022.09.031](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.09.031).
- 24 Kalvakuntla S, Deshpande M, Attari Z, et al. Preparation and characterization of nanosuspension of aprepitant by H96 Process[J]. *Adv Pharma Bull*, 2016, 6(1): 83-90. DOI: [10.15171/apb.2016.013](https://doi.org/10.15171/apb.2016.013).
- 25 Kakade P, Pathan Z, Gite S, et al. Nanoparticle engineering of aprepitant using nano-by-design (NbD) approach[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, 23(6): 204. DOI: [10.1208/s12249-022-02350-5](https://doi.org/10.1208/s12249-022-02350-5).
- 26 陈跃杰, 朱丹. 非晶固体分散体技术的研究现状[J]. *中国药物评价*, 2021, 38(1): 14-18. [Chen YJ, Zhu D. The Research status of amorphous solid dispersion technology[J]. *Chinese Journal of Drug Evaluation*, 2021, 38(1): 14-18.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-3593.2021.01.004](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-3593.2021.01.004).
- 27 罗怡婧, 黄桂婷, 郑琴, 等. 药物固体分散体技术回顾与展望[J]. *中国药理学杂志*, 2020, 55(17): 1401-1408. [Luo YJ, Huang GT, Zheng Q, et al. Review and prospect of drug solid dispersion preparation technology[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2020, 55(17): 1401-1408.] DOI: [10.11669/cpj.2020.17.001](https://doi.org/10.11669/cpj.2020.17.001).
- 28 饶秋红, 刘莺燕, 李庆国, 等. 苯妥英固体分散体 3 种制备方法比较[J]. *中国药业*, 2022, 31(20): 61-64. [Rao QH, Liu YY, Li QG, et al. Comparison of three preparation methods of phenytoin solid dispersion[J]. *China Pharmaceuticals*, 2022,

- 31(20): 61–64.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-4931.2022.20.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-4931.2022.20.016).
- 29 Budiman A, Lailasari E, Nurani NV, et al. Ternary solid dispersions: a review of the preparation, characterization, mechanism of drug release, and physical stability[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(8): 2116. DOI: [10.3390/pharmaceutics15082116](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15082116).
- 30 杨兵, 赵朋, 帅思祎, 等. 热熔挤出技术在制药行业中的应用研究进展[J]. *医药导报*, 2025, 44(1): 73–80. [Yang B, Zhao P, Shuai SY, et al. Research progress on the application of hot melt extrusion technology in the pharmaceutical industry[J]. *Herald of Medicine*, 2025, 44(1): 73–80.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2025.01.009](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2025.01.009).
- 31 亢思莹, 顾宙辉, 黄鑫. 喷雾干燥技术在固体分散体制备中的应用[J]. *药学与临床研究*, 2022, 30(2): 159–161. [Kang SY, Gu ZH, Huang X. Application of spray dry technology in preparation of solid dispersion[J]. *Pharmaceutical and Clinical Research*, 2022, 30(2): 159–161.] DOI: [10.13664/j.cnki.pcr.2022.02.017](https://doi.org/10.13664/j.cnki.pcr.2022.02.017).
- 32 Liu J, Li Y, Ao W, et al. Preparation and characterization of aprepitant solid dispersion with HPMCAS-LF[J]. *ACS Omega*, 2022, 7(44): 39907–39912. DOI: [10.1021/acsomega.2c04021](https://doi.org/10.1021/acsomega.2c04021).
- 33 Liu J, Zou M, Piao H, et al. Characterization and pharmacokinetic study of aprepitant solid dispersions with Soluplus®[J]. *Molecules*, 2015, 20(6): 11345–11356. DOI: [10.3390/molecules200611345](https://doi.org/10.3390/molecules200611345).
- 34 王冰茜, 陈挺, 杨静. 不同制备工艺对阿瑞匹坦固体分散体性质的影响[J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(21): 2191–2197. [Wang BX, Chen T, Yang J. Effect of different preparation processes on the properties of aprepitant solid dispersions[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2023, 32(21): 2191–2197.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-3734.2023.21.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-3734.2023.21.011).
- 35 王盈. 热熔挤出法制备阿瑞匹坦固体分散体[J]. *中国医药工业杂志*, 2016, 47(8): 1077. [Wang Y. Preparation of solid dispersions of aprepitant by hot-melt extrusion[J]. *Chinese Journal of Pharmaceuticals*, 2016, 47(8): 1077.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-ZHOU201608039.htm>.
- 36 魏新春. 和厚朴酚纳米凝胶胶剂的制备及评价[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023. DOI: [10.27652/d.cnki.gzyku.2023.001738](https://doi.org/10.27652/d.cnki.gzyku.2023.001738).
- 37 Nieves E, Vite G, Kozina A, et al. Ultrasound-assisted production and optimization of mini-emulsions in a microfluidic chip in continuous-flow[J]. *Ultrason Sonochem*, 2021, 74: 105556. DOI: [10.1016/j.ulsonch.2021.105556](https://doi.org/10.1016/j.ulsonch.2021.105556).
- 38 Preeti, Sambhakar S, Malik R, et al. Nanoemulsion: an emerging novel technology for improving the bioavailability of drugs[J]. *Scientifica (Cairo)*, 2023, 2023: 6640103. DOI: [10.1155/2023/6640103](https://doi.org/10.1155/2023/6640103).
- 39 Liang D, Feng B, Li N, et al. Preparation, characterization, and biological activity of cinnamomum cassia essential oil nano-emulsion[J]. *Ultrason Sonochem*, 2022, 86: 106009. DOI: [10.1016/j.ulsonch.2022.106009](https://doi.org/10.1016/j.ulsonch.2022.106009).
- 40 Xu J, Zhu X, Zhang J, et al. Nanoemulsification of soybean oil using ultrasonic microreactor: process optimization, scale-up and numbering-up in series[J]. *Ultrason Sonochem*, 2023, 97: 106451. DOI: [10.1016/j.ulsonch.2023.106451](https://doi.org/10.1016/j.ulsonch.2023.106451).
- 41 武晨思, 耿丹丹, 王春艳, 等. 阿瑞匹坦磷脂复合物静注亚微乳的制备及质量评价[J]. *沈阳药科大学学报*, 2022, 39(10): 1165–1173. [Wu CS, Geng DD, Wang CY, et al. Preparation and quality evaluation of aprepitant phospholipid complex injectable microemulsion[J]. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University*, 2022, 39(10): 1165–1173.] DOI: [10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2020.1310](https://doi.org/10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2020.1310).
- 42 Zhang X, Wei Y, Cao Z, et al. Aprepitant intravenous emulsion based on ion pairing/phospholipid complex for improving physical and chemical stability during thermal sterilization[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, 21(3): 75. DOI: [10.1208/s12249-019-1605-7](https://doi.org/10.1208/s12249-019-1605-7).
- 43 Li Y, Yin H, Wu C, et al. Preparation and in vivo evaluation of an intravenous emulsion loaded with an aprepitant-phospholipid complex[J]. *Drug Delivery*, 2023, 30(1): 2183834. DOI: [10.1080/10717544.2023.2183834](https://doi.org/10.1080/10717544.2023.2183834).
- 44 葛捷嘉. 新型阿瑞匹坦自微乳口服给药系统的建立及递药特性研究[D]. 重庆: 西南大学, 2020. DOI: [10.27684/d.cnki.gxndx.2020.004819](https://doi.org/10.27684/d.cnki.gxndx.2020.004819).
- 45 孔海婷. 新型阿瑞匹坦复合微乳冻干体系的构建及体内药理学行为研究[D]. 重庆: 西南大学, 2021. DOI: [10.27684/d.cnki.gxndx.2021.004989](https://doi.org/10.27684/d.cnki.gxndx.2021.004989).
- 46 张少钲, 单识字, 郭敏珊, 等. 难溶性药物共晶的溶出与吸收研究进展[J]. *药科学报*, 2024, 59(8): 2205–2215. [Zhang SG, Shan SY, Guo MS, et al. Recent advance on the dissolution and absorption of the cocrystals of poorly soluble drugs[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2024, 59(8): 2205–2215.] DOI: [10.16438/j.0513-4870.2024-0122](https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2024-0122).
- 47 李鹏丽, 贾兰妮, 步玉如, 等. 药物共晶及其连续热熔挤出制备技术研究进展[J]. *医药导报*, 2023, 42(7): 984–988. [Li PL, Jia LN, Bu YR, et al. Research progress on continuous melt extrusion of pharmaceutical Co-crystals[J]. *Herald of Medicine*, 2023, 42(7): 984–988.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2023.07.007](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2023.07.007).
- 48 苏娟. 阿瑞匹坦药物共晶的制备、表征及初步质量评价[D]. 成都: 成都医学院, 2023. DOI: [10.27843/d.cnki.gcdyy.2023.000020](https://doi.org/10.27843/d.cnki.gcdyy.2023.000020).
- 49 马鑫宇, 王苗, 王春柳, 等. 超分子凝胶药物递送系统研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2024, 59(18): 1686–1694. [Ma XY, Wang M, Wang CL, et al. Advances in supramolecular gel drug delivery system[J]. *Chinese Journal of Pharmacy*, 2024, 59(18): 1686–1694.] DOI: [10.11669/cpj.2024.18.004](https://doi.org/10.11669/cpj.2024.18.004).
- 50 严家瑞, 严真, 尹莉芳. 注射用环糊精包合物研究进展[J]. *药学研究*, 2023, 42(5): 289–297. [Yan JR, Yan Z, Yin LF. Research progress of cyclodextrin inclusion complexes for injection[J]. *Journal of Pharmaceutical Research*, 2023, 42(5): 289–297.] DOI: [10.13506/j.cnki.jpr.2023.05.001](https://doi.org/10.13506/j.cnki.jpr.2023.05.001).
- 51 Lei X, Zhang G, Yang T, et al. Preparation and in vitro and in vivo evaluation of rectal in situ gel of meloxicam hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex[J]. *Molecules*, 2023, 28(10): 4099. DOI: [10.3390/molecules28104099](https://doi.org/10.3390/molecules28104099).
- 52 Ren L, Zhou Y, Wei P, et al. Preparation and pharmacokinetic study of aprepitant-sulfobutyl ether- β -cyclodextrin complex[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2014, 15(1): 121–130. DOI: [10.1208/s12249-013-0044-0](https://doi.org/10.1208/s12249-013-0044-0).

收稿日期: 2024年04月29日 修回日期: 2025年06月20日
本文编辑: 李阳 钟巧妮