

奈韦拉平药物递送系统的研究进展

任金妹, 王 晶



复旦大学附属中山医院青浦分院药剂科 (上海 201799)

【摘要】 奈韦拉平作为首个获批用于 HIV-1 治疗的非核苷类逆转录酶抑制剂, 在艾滋病 (AIDS) 防治中发挥着重要作用。然而, 作为生物药剂学分类系统 (BCS) II 类药物, 奈韦拉平存在溶解度低、生物利用度不稳定等固有缺陷; 其临床应用中频繁给药的依从性挑战以及肝毒性、皮肤不良反应等进一步凸显了新型递送系统研发的必要性。本文系统综述了奈韦拉平剂型改良的研究进展, 涵盖传统剂型优化策略 (口崩片、固体分散体、共晶/共无定形系统)、新型纳米递送系统 (聚合物纳米粒、脂质纳米粒、磁性靶向纳米粒、囊泡系统、纳米晶)、长效注射及植入剂等多个维度。奈韦拉平剂型研究已从单纯的溶解度提升转向靶向递送、长效缓释和智能化设计, 为改善 AIDS 治疗效果、克服病毒潜伏库及推动个体化治疗提供了新思路。

【关键词】 奈韦拉平; 药物递送系统; 纳米技术; 固体分散体; 靶向递送; 长效制剂

【中图分类号】 R943

【文献标识码】 A

Advances in nevirapine drug delivery systems

REN Jinmei, WANG Jing

Department of Pharmacy, Qingpu Branch of Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 201799, China

Corresponding author: WANG Jing, Email: laoer-wangjing@163.com

【Abstract】 Nevirapine, the first non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor approved for HIV-1 treatment, plays a crucial role in the prevention and therapy of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). However, as a biopharmaceutics classification system (BCS) class II drug, nevirapine possesses inherent drawbacks, including low solubility and unstable bioavailability. The challenges of patient compliance associated with frequent dosing in clinical applications, as well as hepatotoxicity, skin adverse reactions, and other adverse effects, further highlight the necessity for developing novel delivery systems. This article systematically reviews the research progress in nevirapine formulation optimization, encompassing conventional formulation strategies (orodispersible tablets, solid dispersions, and cocrystals/co-amorphous systems), novel nanoscale delivery systems (polymeric nanoparticles, lipid nanoparticles, magnetic targeting nanoparticles, vesicular systems, and nanocrystals), long-acting injectables and implants among other dimensions. Nevirapine formulation research has shifted from simple solubility enhancement to targeted delivery, long-acting sustained release, and intelligent design, offering new insights to improve AIDS treatment efficacy, overcome viral reservoirs, and advance personalized therapy.

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202602045

基金项目: 上海市青年药学人才能力提升项目 (SPAQNRC2026B03); 上海市青浦区卫健委科研课题 (QWJ2024-08); 青浦区卫生健康系统第五轮医苑新星 (YY2023-17、YY2023-9); 青浦区卫生健康系统第五轮领先学科 (LX2023-8); 中山医院青浦分院院级科研项目 (QY2025-15)

通信作者: 王晶, 硕士, 副主任药师, Email: laoer-wangjing@163.com

【Keywords】Nevirapine; Drug delivery system; Nanotechnology; Solid dispersion; Targeted delivery; Long-acting formulation

奈韦拉平 (nevirapine, NVP) 是一种二吡啶并二氮杂萘酮类化合物, 作为非核苷类逆转录酶抑制剂, NVP 通过与人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV)-1 逆转录酶活性位点附近的疏水点结合, 非竞争性抑制病毒复制, 是高效抗逆转录病毒治疗方案的药物之一。世界卫生组织推荐 NVP 用于预防 HIV 母婴传播, 对控制艾滋病 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 流行具有重要意义。

然而, NVP 的理化性质和药代动力学特征给其临床应用带来了多重挑战。根据生物药剂学分类系统 (biopharmaceutics classification system, BCS), NVP 属于 BCS II 类药物, 即低溶解度、高渗透性, 其口服吸收受溶出速率限制^[1]。NVP 呈弱碱性, 溶解度呈现 pH 依赖性——在酸性环境中溶解度较高, 而在肠道生理 pH 范围 (pH 6.8) 下溶解度显著降低, 导致个体间生物利用度差异较大。此外, 胃内 pH 值的改变 (如 AIDS 患者常伴随胃酸分泌减少) 会进一步影响 NVP 的体内溶出行为, 进而引起血药浓度的波动^[2]。在临床应用中, NVP 需每日给药 1~2 次, 这种较频繁的给药方案不仅降低患者依从性, 还与剂量依赖性的肝毒性及严重皮肤不良反应等密切相关。加之 NVP 难以跨越血脑屏障, 对中枢神经系统的病毒潜伏库作用有限, 成为 HIV 功能性治愈的重要障碍之一。尽管部分研究在探索新型 NVP 衍生物以优化其抗病毒活性和代谢特征, 但通过制剂学手段优化 NVP 分子的递送性能, 是更为高效的转化途径^[3]。通过剂型设计, 能够实现以下目标: 提高 NVP 的表现溶解度与溶出速率, 改善口服生物利用度; 实现药物的缓释与控释, 延长给药间隔, 提升患者依从性; 通过靶向修饰将药物递送至病毒潜伏库 (如脑、淋巴组织); 降低全身暴露相关的不良反应。本文系统梳理近年来 NVP 剂型改良的研究, 从传统制剂优化策略到纳米递送系统, 以期为该药物的进一步开发提供理论参考。

1 NVP 的理化性质与临床挑战

NVP 的分子量为 266.3 g/mol, 熔点为 247~249 °C, 表观油水分配系数 (logP) 约为 2.5, 属

于亲脂性化合物。晶型研究显示, NVP 存在多种晶型及溶剂化物, 因此在制剂工艺中需关注溶剂选择和干燥条件对晶型的影响^[4]。NVP 的溶解度问题是制剂研究的焦点。作为 BCS II 类药物, NVP 在 pH 6.8 介质中的平衡溶解度仅约为 0.1 mg/mL, 远低于其治疗所需浓度。此外, NVP 是细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 酶的诱导剂, 长期使用可加速自身代谢, 导致血药浓度下降, 这也是需要调整剂量的原因之一。在安全性方面, NVP 的肝毒性和皮肤不良反应是其临床应用的主要限制因素。因此, 降低血药浓度峰谷波动, 实现平稳的药物释放有望减轻上述不良反应。

2 NVP 的传统剂型改良策略

2.1 口崩片

有研究利用 SeDeM 专家系统, 结合固体分散体 (solid dispersion, SD) 技术制备了 NVP 口崩片。其中, 采用 Eudragit S100 制备的 SD, 在生物相关介质中的溶解度较原料药提高了 6~10 倍, 所制口崩片在模拟唾液中 1 min 释放可达约 40%, 为儿科用药提供了新选择^[5]。

2.2 固定剂量复方制剂

复方制剂是提高抗逆转录病毒治疗依从性的重要策略之一。Lavra 等^[6]研发了齐多夫定 (300 mg)、拉米夫定 (200 mg) 和 NVP (150 mg) 的固定剂量复方片剂, 结果表明, 采用湿法制粒所得片剂符合质量标准, 且稳定性良好, 为 HIV 治疗提供了新的给药选择。

2.3 增溶导向的制剂策略

2.3.1 SD 技术

SD 的特征是将活性物质分散在惰性载体中来提高溶出速率, 从而增加吸收速率和生物利用度。Madan 等^[1]发现, 乳糖与枸橼酸以 15:25 比例混合时增溶效果最优, 将该组合用于溶剂蒸发法制备 SD, 形成了非晶态分散体。Monschke 等^[2]针对 NVP 的 pH 依赖性溶解问题, 将肠溶性聚合物与 NVP 通过热熔挤出技术制备 SD, 在模拟胃 pH 值转换实验中该 SD 的溶出行为优于纯药和物理混合物。然而, 上述研究的改善效果主要

基于体外溶出数据,其体内生物利用度提升及降低血药浓度波动的效果尚需动物实验或临床研究验证。体外溶出优势能否转化为体内生物利用度提升,受多种生理因素影响:胃排空速率决定药物在小肠的暴露时间,肠道转运时间影响溶出窗口,个体胃pH值差异。肠溶包衣有助于规避胃内酸性环境对溶出曲线的影响,从而减少因胃内滞留时间与胃酸分泌差异带来的暴露波动^[7]。

2.3.2 共晶

共晶技术通过将NVP与酸性共晶形成物结合,可改变其溶解度的pH值依赖性^[8],表明可以通过调节溶液pH来控制共晶的溶解度,为制剂设计提供了新的调控维度。Panzade等^[9]采用溶剂滴加研磨法制备的NVP与3-羟基苯甲酸共晶,在pH 1.2缓冲液中的溶解度提高4.5倍,在1%吐温80中提高5.5倍,固有溶出速率显著高于原料药,且在3个月内具有较好的物理稳定性。该技术通过改变晶体堆积与分子间作用力来提升溶出,同时维持相对可控的长期储存特性,为制剂放大与质量控制提供更可靠的固相基础。

2.3.3 共无定形系统

共无定形系统通过将药物以无定形态分散于载体中,消除晶格能障碍,从而获得更高的表现溶解度与更快的溶出速度。采用淬火冷却法制备的NVP-拉米夫定-共无定形系统,其溶解度和溶出效率较NVP原料药显著提高,有利于复方抗逆转录病毒的治疗^[10]。相较传统聚合物载体的无定形固体分散体,共无定形系统有望提高载药量并改善稳定性,但其长期化学稳定性、吸湿性与规模化生产仍需进一步验证。

3 纳米递送系统

纳米技术的介入为NVP的递送开辟了全新途径。纳米载体可通过EPR效应介导被动靶向、表面修饰靶向配体介导主动靶向,以及经跨膜转运增强血脑屏障通透性等多种策略,协同优化NVP的体内分布与抗病毒疗效。

3.1 聚合物纳米粒

聚合物纳米粒是可生物降解高分子材料包载药物形成的胶体递送系统。Fotooh Abadi等^[11]采用介孔二氧化硅纳米粒递送NVP,在HIV-1感染

的TZM-bl细胞及外周血单个核细胞中抗病毒活性增强,治疗指数显著提高。Ogunwuyi等^[12]采用分散聚合法制备了负载NVP、拉米夫定等4种抗逆转录病毒药物的聚合物纳米粒,在CEMT细胞和PBMCs中有效抑制HIV-1感染。NVP负载壳聚糖纳米粒,结果表明,药物与辅料相容性良好,组织渗透性较好,推测可能提高局部生物利用度并降低全身毒性,但仍需体内药代动力学/药效动力学与安全性的进一步验证^[13]。聚合物纳米粒增强抗病毒活性的可能机制包括:①纳米粒通过内吞途径促进细胞摄取,增加胞内药物浓度;②逃避P-糖蛋白等外排泵的外排作用,延长药物胞内滞留时间;③改变药物的胞内分布,使其更集中于作用靶点(如逆转录酶所在的细胞质)。然而,上述研究均停留在细胞水平,尚需动物体内的药代动力学和分布数据来验证。

3.2 固体脂质纳米粒

Abali等^[14]首次采用天然Dika蜡为脂质基质制备了NVP固体脂质纳米粒,Zeta电位为 (-40.03 ± 2.65) mV,包封率达70.19%,载药量9.82%,体外释放102%(24 h),表明Dika蜡基固体脂质纳米粒是NVP口服递送的有前景载体。另外,有研究显示NVP-固体脂质纳米粒可进入淋巴系统,减少代谢与降解,并以吐温80与泊洛沙姆188作为常用表面修饰/稳定剂组合^[15]。因此,通过改变体内分布路径,延长药物在组织/细胞内的停留时间,可能降低峰浓度相关的毒性负担。Lahkar等^[16]以柯库姆脂为脂质载体,采用纳米沉淀法制备NVP固体脂质纳米粒,并进一步以聚山梨酯80进行表面包衣。动物体内研究显示,该制剂可显著提高药物在脑组织的分布并实现24 h以上的脑内缓释,其机制可能与聚山梨酯80吸附载脂蛋白E后通过低密度脂蛋白受体介导的胞吞作用跨越血脑屏障有关。该研究的包封率偏低(仅31%),提示存在药物泄漏或载药能力不足的问题,后续研究需在处方优化上进一步探索。

3.3 原位杂化纳米粒

Jindal等^[17]报道了一种原位杂化纳米递送系统,由NVP、脂质和表面活性剂组成的预浓缩物,遇水后自组装形成纳米粒。大鼠体内分布研究表明,与NVP溶液相比,该纳米粒静脉注射后肝、脾、脑中的NVP浓度分别提高6.1、5.8、3.7

倍,有望为 HIV 感染的彻底清除提供治疗优势。该纳米粒跨越血脑屏障的机制可能是多因素的:宽粒径分布(70~1 100 nm)中部分亚 100 nm 颗粒的被动扩散,以及表面活性剂可能介导的 LRP 受体胞吞转运。后续研究需进一步阐明其确切的跨血脑屏障机制,并评估其抗病毒疗效。

3.4 磁性靶向纳米粒

磁性纳米粒可通过外加磁场引导实现药物的定向富集。Moghadam 等^[18-19]合成了 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@\text{Nev}@\text{HSA}$ 纳米粒及壳聚糖包被的磁性纳米粒,具备超顺磁性,适用于磁靶向给药。从抗病毒治疗角度,磁性纳米粒可将 NVP 定向富集于中枢神经系统等病毒潜伏库。但目前相关研究尚处于体外表征阶段,体内应用面临磁场穿透深度有限等挑战。未来应优先在 HIV 感染的动物模型中验证其磁靶向脑递送的效果。

3.5 囊泡系统

囊泡系统如类脂囊泡,是由非离子表面活性剂自组装形成的闭合双分子层结构,可作为 NVP 的胶体递送载体。Witika 等^[20-21]对 NVP 囊泡进行处方筛选,发现山梨坦酯联合胆固醇和 5 μmol 磷酸双十六烷基酯可获得最佳的关键质量性能,且稳定性良好。采用薄膜水化法来制备,响应面法优化处方工艺,获得了包封率 > 96%, 48 h 释放约 25%, 12 周稳定性良好的囊泡制剂。500 nm 左右的粒径适合口服给药,有利于靶向肠道相关淋巴组织这一 HIV 病毒储存库,且缓释特征理论上可减轻 NVP 的肝毒性风险(降低血药浓度峰浓度),但需体内研究验证。

3.6 免疫脂质体

抗 CD4 偶联的免疫脂质体可特异性结合 HIV 阳性细胞表面 CD4 受体,用于递送 NVP 与沙奎那韦等药物,在 Jurkat T 细胞模型中可增强细胞摄取并改善抗病毒效应,且抑制病毒增殖所需的浓度低于游离药物^[22]。该剂型通过主动靶向提高药物在感染细胞内的暴露,从而在不增加全身暴露的情况下提升疗效并降低毒性风险。

3.7 纳米晶

NVP 纳米晶经血清白蛋白修饰后可在 30 min 内跨越血脑屏障并在 24 h 内维持有效水平。同时,表面修饰(如聚乙二醇化、吐温系列)可改善循环时间与脑部沉积,并降低免疫清除与潜在神经炎症风险^[23]。

4 长效注射与植入剂

4.1 长效注射制剂

长效注射制剂可显著延长给药间隔,是提高患者依从性的重要方向。Yang 等^[24]报道了 NVP 与聚 ϵ -己内酯形成的晶体包合物,该 NVP-聚 ϵ -己内酯晶体包合物溶解度显著降低、溶出速率减慢。喷雾干燥制备的晶体包合物微粒(< 10 μm)可通过 25 G 针头注射,可实现长效缓释。NVP 曾被制成 > 50 μm 的单分散颗粒,经生物相容性聚合物包裹后,用于长效注射的研究,但能否获得足够的血浆暴露水平是其主要挑战^[25]。

4.2 植入剂

Flexner^[26]综述了抗逆转录病毒植入剂用于 HIV 治疗和预防的研究进展。皮下植入剂可维持一年以上的药物浓度,且出现不良事件时可随时取出。植入剂中研究最为深入的是 MK-8591,替诺福韦艾拉酚胺和 NVP 植入剂也已在动物模型中开展研究。目前该制剂尚未报道体内药代动力学参数(如达峰时间、半衰期、维持治疗浓度时间窗等),其长效特性需动物实验进一步验证。

5 各递送策略的综合比较

不同递送策略在证据成熟度与临床转化潜力上存在差异。以提高溶出/溶解度为核心的固体分散体及共晶/共无定形体系,是目前较为贴近口服制剂产业化的方向。固体分散体通过无定形化或肠溶聚合物载体显著提升溶出速率,并可在一定程度上规避胃内 pH 波动对吸收的影响;共晶与共无定形体系则通过改变晶体堆积或形成无定形均相体系提升溶解度, NVP 与 3-HBA 共晶在 pH1.2 缓冲液中溶解度可达原料药的 4.5 倍,且 3 个月内物理稳定性良好。然而,上述策略的改善效果主要基于体外溶出数据,体内生物利用度提升及降低血药浓度波动的效果尚需动物实验或临床研究验证^[27]。相比之下,纳米递送系统(纳米晶、固体脂质纳米粒、聚合物纳米粒等)更偏向靶向递送、长效缓释和特殊部位暴露,但多数仍停留在体外与动物层面,临床转化不确定性更大。纳米晶经表面修饰(如白蛋白、聚乙二醇)后可在 30 min 内跨越血脑屏障并在 24 h 内维持有效水平;固体脂质纳米粒可促进淋巴系统摄取;自纳米乳化系统可将体外释放率从 14.74% 提升至

98.9%。然而，上述研究多缺乏明确的人体药代动力学终点与安全性数据^[28]。

6 结语

NVP剂型研究正从增溶导向逐步拓展至靶向与智能化设计，纳米递送系统在脑靶向与多器官递送方面优势突出，但多数仍停留于临床前阶段，人体有效性尚待确证。长效注射、植入剂及透皮微针在提升依从性方面潜力巨大，但规模化生产与体内外相关性建立仍是主要挑战。未来应聚焦多储存库共递送、智能化响应释放及可移除长效制剂等方向，同时关注儿科等特殊人群的剂型可及性，在技术创新与临床实用间寻求平衡^[29]。随着对HIV潜伏库认识的深入和递送技术的进步，上述方向有望为AIDS功能性治愈提供新的可能。

参考文献

- Madan JR, Kamate VJ, Dua K, et al. Improving the solubility of nevirapine using a hydrotropy and mixed hydrotropy based solid dispersion approach[J]. Polim Med, 2017, 47(2): 83–90. DOI: [10.17219/pim/77093](#).
- Monschke M, Wagner KG. Amorphous solid dispersions of weak bases with pH-dependent soluble polymers to overcome limited bioavailability due to gastric pH variability—an *in-vitro* approach[J]. Int J Pharm, 2019, 564: 162–170. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2019.04.034](#).
- Li J, Ye B, Gao S, et al. The latest developments in the design and discovery of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) for the treatment of HIV[J]. Expert Opin Drug Discov, 2024, 19(12): 1439–1456. DOI: [10.1080/17460441.2024.2415309](#).
- Stieger N, Caira MR, Wessels JC, et al. Crystal form conversion of nevirapine solvates subjected to elevated temperature and humidity: a qualitative study[J]. Pharmazie, 2017, 72(10): 571–574. DOI: [10.1691/ph.2017.7043](#).
- Rao MRP, Sapate S, Sonawane A. Pharmacotechnical evaluation by SeDeM expert system to develop orodispersible tablets[J]. AAPS PharmSciTech, 2022, 23(5): 133. DOI: [10.1208/s12249-022-02285-x](#).
- Lavra ZMM, de Medeiros FPM, da Silva RMF, et al. Formulation, development and scale-up of fixed-dose combination tablets containing zidovudine, lamivudine and nevirapine[J]. Curr HIV Res, 2019, 17(5): 360–367. DOI: [10.2174/1570162X17666190927162155](#).
- Dos Santos KA, de Carvalho Moreira LMC, Soares-Sobrinho JL, et al. New horizons in antiretroviral drug delivery systems for HIV management[J]. Curr Med Chem, 2025, 32(21): 4192–4224. DOI: [10.2174/0109298673306606240802111136](#).
- Kuminek G, Rodríguez-Hornedo N, Siedler S, et al. How cocrystals of weakly basic drugs and acidic coformers might modulate solubility and stability[J]. Chem Commun (Camb), 2016, 52(34): 5832–5835. DOI: [10.1039/c6cc00898d](#).
- Panzade P, Shendarkar G, Kulkarni D, et al. Solid state characterization and dissolution enhancement of nevirapine cocrystals[J]. Adv Pharm Bull, 2021, 11(4): 772–776. DOI: [10.34172/apb.2021.087](#).
- Dos Santos KA, Chaves LL, Nadvorný D, et al. Exploring co-amorphous formulations of nevirapine: insights from computational, thermal, and solubility analyses[J]. AAPS PharmSciTech, 2024, 25(7): 214. DOI: [10.1208/s12249-024-02932-5](#).
- Fotooh Abadi L, Kumar P, Gajbhiye V, et al. Non-nuke HIV-1 inhibitor shuttled by mesoporous silica nanoparticles effectively slows down HIV-1 replication in infected human cells[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2020, 194: 111227. DOI: [10.1016/j.colsurfb.2020.111227](#).
- Ogunwuyi O, Kumari N, Smith KA, et al. Antiretroviral drugs-loaded nanoparticles fabricated by dispersion polymerization with potential for HIV/AIDS treatment[J]. Infect Dis (Auckl), 2016, 9: 21–32. DOI: [10.4137/IDRT.S38108](#).
- Žigraýová D, Mikušová V, Mikuš P. Advances in antiviral delivery systems and chitosan-based polymeric and nanoparticulate antivirals and antiviral carriers[J]. Viruses, 2023, 15(3): 647. DOI: [10.3390/v15030647](#).
- Abali SO, Onunkwo GC. Preparation and *in vitro* evaluation of solid-lipid nanoparticles (from Dika wax) for enhanced delivery of nevirapine in HIV/AIDS management[J]. Int J Innov Sci Res Technol, 2024, 9(7): 2520–2528. DOI: [10.38124/ijisrt/IJISRT24APR1028](#).
- Hussein HA, Khaphi FL, Sivaramakrishnan R, et al. Recent developments in sustained-release and targeted drug delivery applications of solid lipid nanoparticles[J]. J Microencapsul, 2025, 42(5): 472–502. DOI: [10.1080/02652048.2025.2495290](#).
- Lahkar S, Kumar Das M. Surface modified kokum butter lipid nanoparticles for the brain targeted delivery of nevirapine[J]. J Microencapsul, 2018, 35(7–8): 680–694. DOI: [10.1080/02652048.2019.1573857](#).
- Jindal AB, Bachhav SS, Devarajan PV. *In situ* hybrid nano drug delivery system (IHN-DDS) of antiretroviral drug for simultaneous targeting to multiple viral reservoirs: an *in vivo* proof of concept[J]. Int J Pharm, 2017, 521(1–2): 196–203. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2017.02.024](#).
- Moghadam NH, Salehzadeh S, Rakhtshah J, et al. Preparation of a highly stable drug carrier by efficient immobilization of human serum albumin (HSA) on drug-loaded magnetic iron oxide nanoparticles[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 125: 931–940. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2018.12.143](#).
- Moghadam NH, Salehzadeh S, Rakhtshah J, et al. Improving antiproliferative effect of the nevirapine on Hela cells by loading onto chitosan coated magnetic nanoparticles as a fully biocompatible nano drug carrier[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 118(Pt A): 1220–1228. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2018.06.144](#).

- 20 Witika BA, Walker RB. Preformulation characterization and identification of excipients for nevirapine loaded niosomes[J]. *Pharmazie*, 2021, 76(2): 77–83. DOI: [10.1691/ph.2021.0137](https://doi.org/10.1691/ph.2021.0137).
- 21 Witika BA, Walker RB. Development, manufacture and characterization of niosomes for the delivery for nevirapine[J]. *Pharmazie*, 2019, 74(2): 91–96. DOI: [10.1691/ph.2019.8168](https://doi.org/10.1691/ph.2019.8168).
- 22 Popli P, Meduri RT, Sharma T, et al. Polymeric and lipidic nanoparticles in transforming anti-HIV combinational therapy: can they turn the tide? [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2025, 398(10): 13153–13172. DOI: [10.1007/s00210-025-04169-w](https://doi.org/10.1007/s00210-025-04169-w).
- 23 Yanamadala Y, Muthumula CMR, Khare S, et al. Strategies to enhance nanocrystal formulations for overcoming physiological barriers across diverse routes of administration[J]. *Int J Nanomedicine*, 2025, 20: 367–402. DOI: [10.2147/IJN.S494224](https://doi.org/10.2147/IJN.S494224).
- 24 Yang X, Yu B, Zhong Z, et al. Nevirapine-polycaprolactone crystalline inclusion complex as a potential long-acting injectable solid form[J]. *Int J Pharm*, 2018, 543(1–2): 121–129. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2018.03.043](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.03.043).
- 25 Moehrle JJ. Development of new strategies for malaria chemoprophylaxis: from monoclonal antibodies to long-acting injectable drugs[J]. *Trop Med Infect Dis*, 2022, 7(4): 58. DOI: [10.3390/tropicalmed7040058](https://doi.org/10.3390/tropicalmed7040058).
- 26 Flexner C. Antiretroviral implants for treatment and prevention of HIV infection[J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2018, 13(4): 374–380. DOI: [10.1097/COH.0000000000000470](https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000470).
- 27 Dinh L, Blackard JT, Robertson J, et al. An updated overview on long-acting therapeutics for the prevention and treatment of human immunodeficiency virus (HIV) from a perspective of pharmaceuticals[J]. *Int J Pharm*, 2025, 670: 125157. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2024.125157](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.125157).
- 28 刘晓娜, 车丽丽, 王艳名, 等. 奈韦拉平新剂型的研究进展[J]. *中国药师*, 2017, 20(1): 148–150. [Liu XN, Che LL, Wang YM, et al. Research progress in new dosage forms of nevirapine[J]. *China Pharmacist*, 2017, 20(1): 148–150.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-049X.2017.01.044](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-049X.2017.01.044).
- 29 Kelly-Hanku A, Songtaweasin WN, Palmares ML, et al. The urgency of now to end HIV vertical transmission for pregnant and breastfeeding women and their children in Asia and the Pacific[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2024, 53: 101248. DOI: [10.1016/j.lanwpc.2024.101248](https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2024.101248).

收稿日期: 2026 年 02 月 04 日 修回日期: 2026 年 07 月 01 日
本文编辑: 钟巧妮 洗静怡