

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.02.008

奈妥吡坦/ β -环糊精包合物的制备、评价与表征*

和 龙¹ 刘 玉² 温晓燕³ 张馨予³ 王 玲¹ 舒 骁^{1Δ}

(1 北京宽厚医药科技有限公司 北京 100176; 2 四川大学华西医院胸部肿瘤科 四川 成都 610041;

3 吉林大学基础医学院 吉林 长春 130012)

摘要 目的:制备奈妥吡坦/ β -环糊精包合物,用以提高奈妥吡坦的水溶性。**方法:**采用饱和水溶液法,制备奈妥吡坦/ β -环糊精包合物;以载药量为指标,考察奈妥吡坦与 β -环糊精的质量比(芯壁比)、包合温度、包合时间、搅拌速度的影响。基于单因素试验结果,采用正交设计实验对制备处方和工艺进行优化,得到最优奈妥吡坦/ β -环糊精包合物,并对其包封率、载药量及稳定性进行体外评价。采用傅里叶红外光谱和 X 射线粉末衍射分析法,对最优奈妥吡坦/ β -环糊精包合物进行表征。**结果:**奈妥吡坦/ β -环糊精包合物的最佳制备条件为:芯壁比 1:20,包合温度为 40℃,包合时间为 20 min、搅拌速度为 150 r/min。该条件制备制得的奈妥吡坦/ β -环糊精包合物的载药量为 4.73%,包合率为 94.8%且在水溶液中的稳定性良好。傅里叶红外光谱和 X 射线衍射结果表明奈妥吡坦/ β -环糊精包合物的成功制备。**结论:**成功制备了奈妥吡坦/ β -环糊精包合物,奈妥吡坦的水溶性提高了 1500 倍,为奈妥吡坦水溶性新制剂的研发提供了实验基础。

关键词:奈妥吡坦; β -环糊精;包合技术;水溶性;化疗止吐药

中图分类号:R944 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)02-233-06

Preparation, Evaluation and Characterization of Netupitant/ β -cyclodextrin Inclusion Compound*

HE Long¹, LIU Yu², WEN Xiao-yan³, ZHANG Xin-yu³, WANG Ling¹, SHU Xiao^{1Δ}

(1 Beijing Funhau Medicine Technology Co.,Ltd., Beijing, 100176, China;

2 Department of Chest Oncology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, 610041, China;

3 College of Basic Medical Sciences Jilin University, Changchun, Jilin, 130012, China)

ABSTRACT Objective: Preparation of netupitant/ β -cyclodextrin inclusion compound, to improve the water solubility of netupitant. **Methods:** Netupitant/ β -cyclodextrin inclusion compound was prepared by saturated aqueous solution method; taking the drug load as the index, the impacts of mass ratio (core-wall ratio), coating temperature, coating time and stirring speed of netupitant and β -cyclodextrin were investigated. The optimal netupitant/ β -cyclodextrin inclusion compound was obtained based on the results of single factor experiment, orthogonal designed experiments were used to optimize the preparation formula and process, and the encapsulation rate, drug loading capacity and stability were evaluated in vitro. Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and X-ray powder diffraction (XRD) were used to characterize the optimal netupitant/ β -cyclodextrin inclusion compound. **Results:** The optimal preparation conditions for the netupitant/ β -cyclodextrin inclusion compound are as follows: core-wall ratio 1:20, coating temperature 40℃, coating time 20 min, stirring speed 150 r/min. Under these conditions, the drug loading capacity of the netupitant/ β -cyclodextrin inclusion compound was 4.73%, the inclusion rate was 94.8%, and the stability in aqueous solution was good. Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) and X-ray diffraction (XRD) analysis proved the successful preparation of netupitant/ β -cyclodextrin inclusion compound. **Conclusion:** Netupitant/ β -cyclodextrin is successfully prepared, and the water solubility of netupitant increases by more than 1500 times, which provides an experimental basis for the development of new water-soluble pharmaceuticals of netupitant.

Key words: Netupitant; β -cyclodextrin; Inclusion technology; Water solubility; Chemotherapy antiemetic drug

Chinese Library Classification(CLC): R944 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)02-233-06

前言

奈妥吡坦是一种用于预防及治疗癌症化疗急性期与延迟期产生的恶心和呕吐的新药^[1,2], 300 mg 的奈妥吡坦和 0.5 mg

帕洛司琼组合的胶囊剂已应用于临床^[3-5], 但该剂型无法用于吞服固体药物困难的病人, 因此开发可注射的奈妥吡坦制剂具有重要的临床意义。目前, 235 mg 的奈妥吡坦和 0.25 mg 帕洛司琼的冻干粉针剂(AKYNZEO)被 FDA 批准上市, 为病人和治

* 基金项目:北京市科协金桥工程种子资金项目(ZZ19015)

作者简介:和龙(1976-),男,博士,副主任药师,主要从事新药临床前及临床研究

Δ 通讯作者:舒骁(1982-),男,博士,主要从事新药研发工作,电话:(010)56289797, E-mail:shuxiao@funhaumed.com

(收稿日期:2020-07-09 接受日期:2020-08-02)

疗机构提供了一种替代性制剂,但该制剂存在制备成本高、存储条件苛刻的缺点,开发新的奈妥吡坦注射液、降低制剂成本具有重要的经济意义。

β -环糊精是含有 7 个 D-吡喃葡萄糖单元的环状低聚糖^[9]。其分子结构略呈锥形的圆筒状,一端大,一端小,整个分子呈“内疏水、外亲水”的结构。 β -环糊精的疏水性空腔能够包含一些难溶性药物等客体分子,形成稳定的超分子包合物,具有提高药物的溶解度、降低挥发性药物的挥发性和增加药物化学稳定等作用。超分子包合物稳定性较好,不易受外界条件的影响,在药剂学疏水药物增溶领域已有广泛的应用^[7-9]。

提高奈妥吡坦溶解度是制备奈妥吡坦注射液的前提和基础。本实验为了提高奈妥吡坦的水溶性,采用 β -环糊精包合技术,通过饱和水溶液法制备奈妥吡坦/ β -环糊精包合物^[10-12],以载药量为考察指标,对其制备处方和工艺进行优化^[13-15],以期通过 β -环糊精包合技术提高奈妥吡坦的水溶性,为奈妥吡坦水溶性新制剂的研发奠定了实验基础。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

顶置式搅拌器(德国 IKA 200 P4);低温冷冻离心机(半径 5 cm,湖南湘仪仪器开发有限公司);Waters e2695 系列高效液相色谱仪(沃特世科技上海有限公司);XS105DU 型电子天平(精度为十万分之一,赛多利斯科学仪器有限公司);Bruker AV II 核磁共振波谱仪(400MHz,瑞士 Bruker 公司);Nicolet 6700 傅里叶红外光谱仪(美国热电公司);Empyrean X 射线衍射光谱仪(荷兰帕纳科公司);HH-5 旋转蒸发仪(巩义市予华仪器有限责任公司);

奈妥吡坦原料(上海毕得医药科技有限公司,纯度 >95%); β -环糊精(上海 sigma 公司),其他试剂均为分析纯,水为超纯水。

1.2 方法

1.2.1 奈妥吡坦/ β -环糊精包合物的制备 采用饱和水溶液法制备奈妥吡坦/ β -环糊精包合物^[16-18]。取奈妥吡坦溶于少量无水乙醇,称取 β -环糊精溶于纯水中,在一定温度下将奈妥吡坦乙醇溶液缓慢滴加至 β -环糊精中,缓慢搅拌至混合溶液澄清,旋蒸除去无水乙醇,5000 r/min 离心 5 min 取上清液,即为奈妥吡坦/ β -环糊精包合物水溶液,冷冻干燥后,即得到奈妥吡坦/ β -环糊精包合物。其形成过程如图 1 所示。

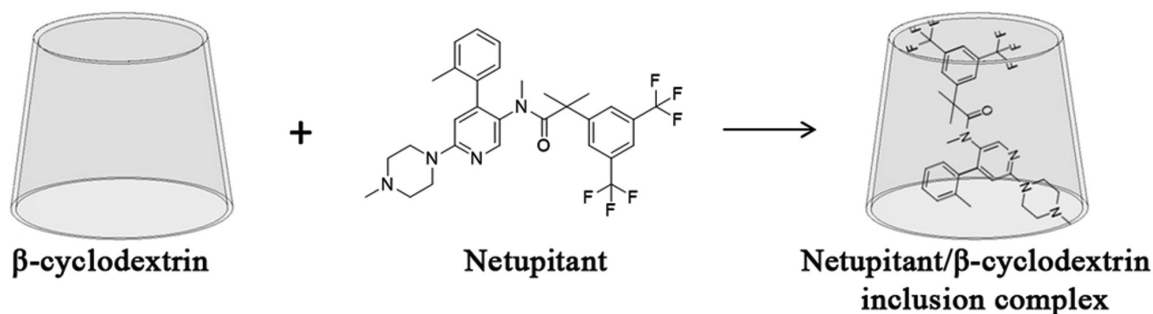


图 1 奈妥吡坦/ β -环糊精包合物形成过程示意图

Fig.1 Schematic diagram of formation of netupitant/ β -cyclodextrin inclusion complex

(1)单因素实验 以载药量为指标,单因素试验对奈妥吡坦/ β -环糊精包合物的芯壁比、包合时间、包合温度和搅拌速度等处方工艺进行考察。考察内容如表 1 所示。

表 1 单因素实验参数表

Table1 Single factor of experiments parameters

Level	Factor			
	Core-wall ratio(w/w)	Inclusion time (min)	Temperature (°C)	Mixing speed (r/min)
1	1:30	10	20	50
2	1:25	20	30	100
3	1:20	40	40	150
4	1:15	60	50	200
5	1:10	80	60	250

(2)正交实验优化包合处方和工艺 在单因素考察结果的基础上,以载药量为评价指标,选择芯壁比、包合时间、包合温度和搅拌速度为考察因素,因素水平见表 2,采用正交实验优化奈妥吡坦/ β -环糊精包合物的处方和工艺。

1.2.2 奈妥吡坦/ β -环糊精包合物的制剂学评价 (1)包合率和载药量的测定 奈妥吡坦/ β -环糊精包合物 25 mg 置 15

mL 容量瓶中,加水溶解并定容,摇匀,过滤,取滤液作为测定包合物药物的供试品溶液。另取奈妥吡坦/ β -环糊精包合物 25 mg 置 15 mL 容量瓶,加入 50%甲醇溶液超声溶解并定容,作为包合物总药量的供试品溶液。色谱条件 HPLC 检测^[19-21],计算包合率和载药量。

(2)平衡溶解度的测定 采用摇瓶法测定平衡溶解度,取

过量原料药及包合物,分别加至水中,置摇床中振摇(37℃, 120 Mr/min, 24 h)。振摇结束后样品经 0.45 μm 滤膜过滤,取续滤液,经 HPLC 检测,计算原料药及包合物的平衡溶解度。

(3) 奈妥吡坦 /β- 环糊精包合物初步稳定性考察 将奈妥吡坦 /β- 环糊精包合物水溶液于 4℃ 贮存 7 d, 分别于 0、24、48、72、96、120 和 168 h 时取样经 HPLC 检测, 计算包合物的包封率是否有变化以次来考察包合物的稳定性。

1.2.3 奈妥吡坦 /β- 环糊精包合物的表征 (1) X 射线粉末衍射分析 采用最佳处方工艺制备奈妥吡坦 /β- 环糊精包合物^[22-24]。采用 X 射线粉末衍射仪对奈妥吡坦、β- 环糊精、奈妥吡坦 /β- 环糊精的物理混合物及奈妥吡坦 /β- 环糊精包合物进行检测, 测试条件为 Cu/Kα 辐射波长 0.1540 nm, 电压和电流分别是 45 kV 和 40 Ma, 2θ 扫描范围是 5° -80°, 步长 0.02 min⁻¹, 扫描速度 4 min⁻¹。为了制备奈妥吡坦 /β- 环糊精物理混合物, 将奈妥吡坦和 β- 环糊精按质量比 1:20 在研钵中研磨至混合均匀。

(2) 傅立叶红外分析 采用傅立叶变换红外光谱分析对奈妥吡坦、β- 环糊精、奈妥吡坦 /β- 环糊精的物理混合物及奈妥

吡坦 /β- 环糊精包合物分析, 仪器分辨率为 0.5 cm⁻¹, 扫描光谱区域为 400-4000 cm⁻¹^[25-27]。

2 结果

2.1 单因素实验

如图 2 所示可知:(1)随着芯壁比的增加, 包合物的载药量逐渐增大, 当芯壁比达到 1:20 后形成包合物的载药量基本保持稳定(图 2A);(2)随着包合时间的延长, 奈妥吡坦 /β- 环糊精包合物的载药量先增大后减小, 当包合时间为 20 min 时, 载药量达到最大(图 2B);(3)随着包合温度的升高, 包合物的载药量逐渐增大, 当温度达到 40℃ 以后, 包合物的载药量又逐渐减小(图 2C);(4)随着搅拌速度的增大, 奈妥吡坦 /β- 环糊精包合物的载药量呈现先增加后减小的趋势, 当搅拌速度为 150 r/min 时, 载药量最高(图 2D)。

综上所述:最佳芯壁比为 1:20, 包合时间为 20 min, 包合温度为 40℃, 搅拌速度为 150 r/min。

表 2 正交试验因素水平表

Table 2 Factors and levels of orthogonal experiments

Levels	Factors			
	A Core-wall ratio (w/w)	B Inclusion time (min)	C Temperature (°C)	D Mixing speed (r/min)
1	1:10	10	25	50
2	1:20	20	37	100
3	1:30	30	50	150

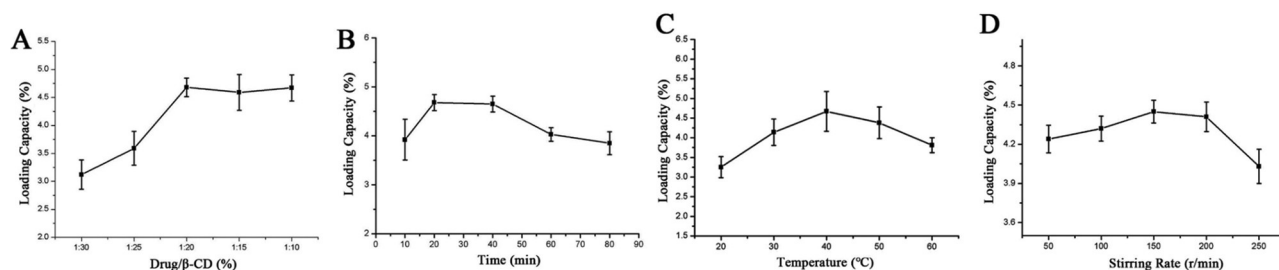


图 2 芯壁比(奈妥吡坦 /β- 环糊精) (A)、包合时间 (B)、包合温度 (C) 和搅拌速度 (D) 对奈妥吡坦 /β- 环糊精包合物载药量的影响

Fig.2 Effects of mass ratio of netupitant/β-cyclodextrin (A), stirring time (B), stirring temperature (C) and stirring rate (D) on the loading capacity of netupitant/β-cyclodextrin inclusion complexes

2.2 正交实验优化包合处方和工艺

正交实验结果如表 2 所示, 确定各因素最佳组合为 A2B2C2D3, 即芯壁比为 1:20, 包合时间为 20 min, 包合温度为 40℃, 搅拌速度为 150 r/min。极差分析表明, 各因素对包封率的影响次序依次为芯壁比 > 温度 > 搅拌速度 > 时间。

2.3 奈妥吡坦 /β- 环糊精包合物的制剂学评价

(1) 包合率和载药量的测定 由 2.3.1 实验结果得知, 本工艺处方制得的包合物包合率为 94.8%, 载药量为 4.73% (RSD 为 1.02%, n=5)。

(2) 平衡溶解度的测定 如图 3A 所示, 原料药的平衡溶解度为 0.00285 mg/mL, 奈妥吡坦 /β- 环糊精包合物中奈妥吡坦的平衡溶解度为 4.53000 mg/mL。可见与原料药相比, 奈妥吡

坦 /β- 环糊精包合物将奈妥吡坦的平衡溶解度显著增加了 1500 多倍。

(3) 奈妥吡坦 /β- 环糊精包合物初步稳定性考察 实验结果如图 3B 可知, 在 7 d 内, 包封率未见明显变化。由此得该奈妥吡坦 /β- 环糊精包合物稳定性良好。

2.4 奈妥吡坦 /β- 环糊精包合物的表征

(1) X 射线粉末衍射分析 采用最佳处方工艺制备奈妥吡坦 /β- 环糊精包合物。采用 X 射线粉末衍射仪对奈妥吡坦、β- 环糊精、奈妥吡坦 /β- 环糊精的物理混合物及奈妥吡坦 /β- 环糊精包合物进行检测, 测试条件为 Cu/Kα 辐射波长 0.1540 nm, 电压和电流分别是 45 kV 和 40 Ma, 2θ 扫描范围是 5° -80°, 步长 0.02 min⁻¹, 扫描速度 4 min⁻¹。为了制备奈妥吡坦 /β- 环糊

精物理混合物,将奈妥吡坦和 β - 环糊精按质量比 1:20 在研钵中研磨至混合均匀。

采用 X 射线衍射仪对奈妥吡坦 / β - 环糊精包合物进行分析。结果如图 4 所示,奈妥吡坦 / β - 环糊精包合物与奈妥吡坦、 β - 环糊精、奈妥吡坦 / β - 环糊精物理混合物的 X 衍射峰的峰形都有很大差别。在奈妥吡坦 / β - 环糊精包合物中,奈妥吡坦大部分 X 衍射峰 (17.77° , 20.84° , 22.47°) 消失,部分衍射峰的

位置发生移动,且大多数衍射峰的强度明显减弱,并且出现新的衍射峰。这可能是由于奈妥吡坦占据 β - 环糊精的空腔,在 β - 环糊精的掩蔽作用下药物的 X 衍射峰位置移动、峰形改变并产生新的峰形。该结果表明, β - 环糊精的包合作用对奈妥吡坦 X 衍射光谱产生了显著影响,说明形成了奈妥吡坦 / β - 环糊精包合物。

表 3 正交试验结果表
Table 3 Results of orthogonal experiments

factor Serial number	A core-wall ratio (w/w)	B Inclusion time (min)	C temperature ($^\circ\text{C}$)	D Mixing speed (r/min)	Drug loading (%)
1	1	1	1	1	3.54
2	1	2	2	2	3.67
3	1	3	3	3	3.62
4	2	1	2	3	4.68
5	2	2	3	1	4.57
6	2	3	1	2	4.61
7	3	1	3	2	3.15
8	3	2	1	3	3.27
9	3	3	2	1	3.23
Average1	3.610	3.790	3.807	3.780	-----
Average2	4.620	3.837	3.860	3.810	-----
Average3	3.217	3.820	3.780	3.857	-----
rang	1.403	0.047	0.080	0.077	-----

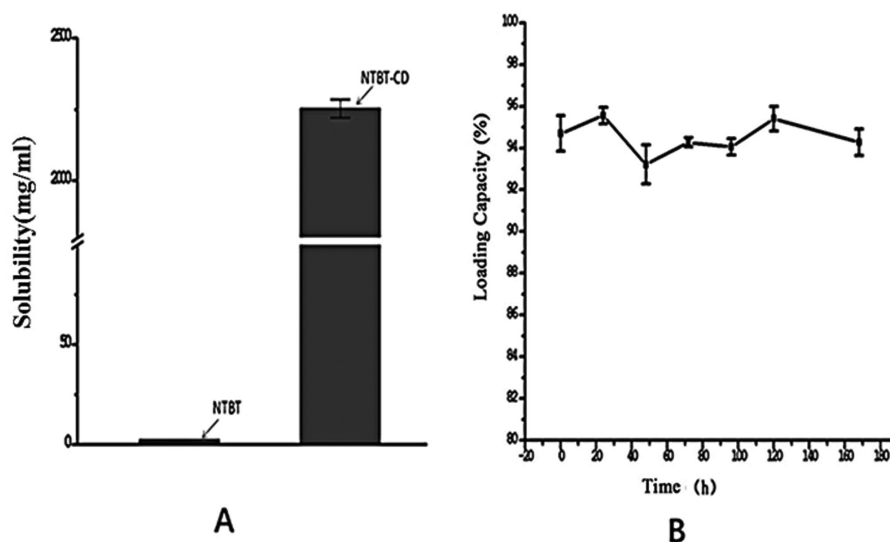


图 3 奈妥吡坦(NTBT)和奈妥吡坦 / β - 环糊精包合物 (NTBT-CD)平衡溶解度(A)和包合率随时间的变化曲线(B)。

Fig.3 A Solubility of netupitant(NTBT) and netupitant/ β -cyclodextrin inclusion complexes.(NTBT-CD)

B The curve in that the Inclusion rate varies with time.(stability of netupitant/ β -cyclodextrin inclusion complexes)

(2)傅立叶红外分析 采用傅立叶变换红外光谱分析对奈妥吡坦、 β - 环糊精、奈妥吡坦 / β - 环糊精的物理混合物及奈妥吡坦 / β - 环糊精包合物分析,仪器分辨率为 0.5 cm^{-1} ,扫描光谱区域为 $400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ 。

采用傅立叶红外分析对奈妥吡坦 / β - 环糊精包合物进行

表征。结果如图 5 所示,在 β - 环糊精的红外光谱图中,在波数为 3406 cm^{-1} 处有 $-\text{OH}$ 的伸缩振动,波数为 561 cm^{-1} 、 2926 cm^{-1} 处为 C-H 伸缩振动, 1080 cm^{-1} 处为 C-C 伸缩振动等特征吸收峰。在奈妥吡坦的红外光谱图中可以看到,波数 3457 cm^{-1} 、 2931 cm^{-1} 处出现 N-H 的伸缩振动, 1646 cm^{-1} 、 1500 cm^{-1} 处为苯

环的伸缩振动, 1276 cm^{-1} 出现 C-F 的伸缩振动等特征吸收峰。奈妥吡坦/ β -环糊精物理混合物的红外谱图是奈妥吡坦和 β -环糊精的简单叠加,而在奈妥吡坦/ β -环糊精包合物的红外谱图中,奈妥吡坦在 1646 cm^{-1} 、 1500 cm^{-1} 处苯环的振动吸收峰消

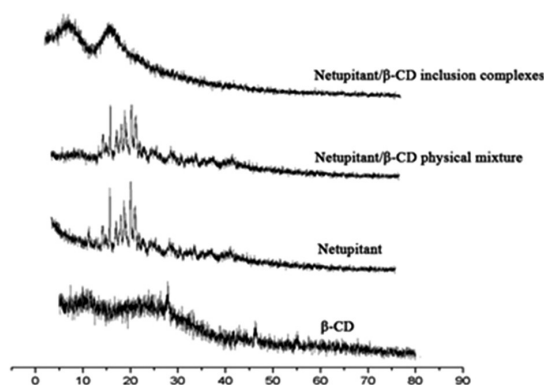


图4 奈妥吡坦/ β -环糊精包合物的X射线粉末多晶衍射分析图谱

Fig.4 The curve in that the Inclusion rate varies with time.(stability of netupitant/ β -cyclodextrin inclusion complexes)

3 讨论

奈妥吡坦,是一种新型的化疗止吐药,能显著缓解由于放化疗引起的恶心、呕吐,在临床上有重要作用,但是该药水溶性极差,限制了药物的广泛应用。很多学者在对药物增溶方法的研究中发现,环糊精是一种呈腔体结构的化合物,能够与疏水性药物通过分子间作用力形成包合物。奈妥吡坦/ β -环糊精包合物的形成过程如图1所示,由于 β -环糊精分子呈锥状的圆筒形立体结构,其中小端口是由C-6位上的7个伯羟基组成的,大端口由C-2和C-3位上的14个仲羟基所组成,同时又有羟基在其分子的外侧边缘聚集,因此 β -环糊精分子的外壁具有较强的亲水性;其内腔是由C-3和C-5位上的氢原子与C-4位上的氧原子构成,由于C-3和C-5上的氢原子对C-4上的配糖氧原子的屏蔽作用,使得 β -环糊精内腔具有较强的疏水性^[6,7]。所以疏水性客体分子奈妥吡坦通过疏水作用力占据 β -环糊精分子的空腔,从而形成奈妥吡坦/ β -环糊精包合物,以此显著提高了奈妥吡坦的水溶性。

本研究运用环糊精包合法通过饱和溶液制备方法,成功制备了奈妥吡坦/ β -环糊精包合物,显著提高了奈妥吡坦的水溶性。实验中,我们发现,通过优化制备包合物的工艺,可以制得环糊精包合物并可通过优化工艺增大载药量。研究探索发现奈妥吡坦环糊精的载药量与药物和环糊精的质量之比(芯壁比)、溶液温度、制备时间及制备时的转速有关。由实验结果可知,随着芯壁比的增加,包合物的载药量呈先逐渐增大后趋于稳定,不再变化。这主要是因为当药物质量一定时,随着环糊精的量增多,溶液中的空腔增大,更多的药物分子进入至环糊精的疏水空腔形成包合物,所以随着环糊精的增多,包合物的载药量增大;但是当环糊精的量继续增加,环糊精分子之间的间隙变小,分子重叠堆积,不利于游离药物进入环糊精疏水腔体内,所以当芯壁比增加1:20时,形成包合物的载药量基本保持稳定不再随之增大。由实验结果可知随着包合时间的延长,小分子药物逐渐进入环糊精腔体内形成包合物,但这一过程是动态稳

失, 3457 cm^{-1} 处N-H的振动吸收峰消失, β -环糊精的各个特征振动吸收峰的振动发生了微小移动,表明奈妥吡坦与 β -环糊精存在相互作用,由此可确定奈妥吡坦与 β -环糊精成功形成包合物。

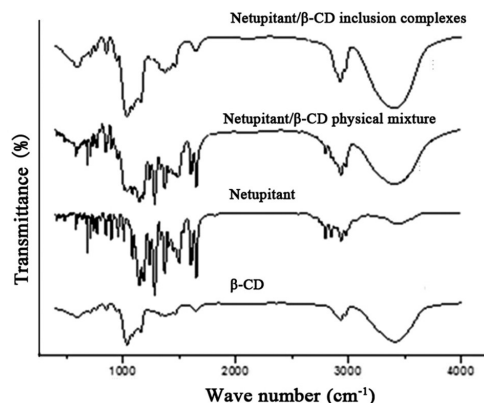


图5 奈妥吡坦/ β -环糊精包合物的傅立叶红外分析图谱

Fig.5 Fourier transfer-infrared spectrometry of netupitant/ β -cyclodextrin inclusion complexes

定的,随着药物与环糊精的相互作用,少量药物小分子也会再次从环糊精腔体内游离出来,所以奈妥吡坦/ β -环糊精包合物的载药量先增大后减小,当包合时间为20 min时,载药量达到最大。随着包合温度的升高,包合物的载药量逐渐增大,当温度达到 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以后,包合物的载药量又逐渐减小(图2C),这是因为随着温度的升高,游离药物的运动加剧,能很快进入环糊精腔体内形成包合物,当温度持续升高后,分子运动加剧,最终在腔体内的药物又会运动至腔外,破坏了其包合物。所以在制备环糊精包合物时温度不易过高。同理,随着搅拌速度的增大,也是加剧了小分子药物的运动速率从而能快速形成包合物,搅拌速度过快又会破坏其稳定的包和结构。所以,奈妥吡坦/ β -环糊精包合物的载药量呈现先增加后减小的趋势,当搅拌速度为150 r/min时,载药量最高(图2D)。综上所述,最佳芯壁比为1:20,包合时间为20 min,包合温度为 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$,搅拌速度为150 r/min。

本文采用单因素考察正交实验设计,对制备处方和工艺进行考察,经平衡溶解度测定表明,包合物的确明显提高了奈妥吡坦的水溶性,并且经初步稳定性考察得出该包合物稳定性良好。在环糊精包合物的表征中,X射线粉末衍射分析发现奈妥吡坦/ β -环糊精包合物的衍射峰形与奈妥吡坦、环糊精、奈妥吡坦/ β -环糊精物理混合物显著不同,证明奈妥吡坦/ β -环糊精包合物的形成时分子键的相互作用所致,而非简单的两个化合物的物理混合形成;同时傅里叶红外检测分析发现部分官能团的吸收峰的峰形和位置均由于环糊精和奈妥吡坦的相互作用而发生改变,该结果进一步证明了奈妥吡坦/ β -环糊精包合物的稳定形成。

本实验研究了疏水性药物奈妥吡坦能够与 β -环糊精形成奈妥吡坦/ β -环糊精包合物奈妥吡坦,显著提高了奈妥吡坦的水溶性,该结果为开发奈妥吡坦的水溶性新制剂提供了一种有效方法。利用此法制备得到的水溶性的奈妥吡坦用药,为解决临床上有吞咽障碍的放化疗患者的用药困难提供了新的选择,同时也将为奈妥吡坦进一步制成其他新的剂型提供了新思路、新途径。

参 考 文 献(References)

- [1] Karin Jordan, Richard Gralla, Giada Rizzi, et al. Efficacy benefit of an NK1 receptor antagonist (NK1RA) in patients receiving carboplatin: supportive evidence with NEPA (a fixed combination of the NK1 RA, netupitant, and palonosetron) and aprepitant regimens [J]. Supportive Care in Cancer, 2016, 24(11): 4617-4625
- [2] Rugo H S, Rossi G, Rizzi G, et al. Efficacy of NEPA (netupitant/palonosetron) across multiple cycles of chemotherapy in breast cancer patients: A subanalysis from two phase III trials [J]. Breast, 2017, 33: 76-82
- [3] Hesketh P J, Palmas M, Nicolas P. Preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with lung cancer: efficacy of NEPA (netupitant-palonosetron), the first combination antiemetic [J]. Supportive Care in Cancer Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 2017, 26(4): 1151-1159
- [4] Aapro M, Karthaus M, Schwartzberg L, et al. NEPA, a fixed oral combination of netupitant and palonosetron, improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) over multiple cycles of chemotherapy: results of a randomized, double-blind, phase 3 trial versus oral palonosetron [J]. Supportive Care in Cancer, 2017, 25(4): 1127-1135
- [5] Aapro M, Hesketh P J, Jordan K, et al. Safety of an Oral Fixed Combination of Netupitant and Palonosetron (NEPA): Pooled Data From the Phase II/III Clinical Program[J]. Oncologist, 2016, 21(4): 494-502
- [6] Jiang, Yezhou, Liu, et al. Cross-linked chitosan/beta-cyclodextrin composite for selective removal of methyl orange: Adsorption performance and mechanism[J]. Carbohydrate Polymers Scientific & Technological Aspects of Industrially Important Polysaccharides, 2018, 182: 106-114
- [7] Guo, Rong, Wang, et al. Fabrication and Highly Efficient Dye Removal Characterization of Beta-Cyclodextrin-Based Composite Polymer Fibers by Electrospinning[J]. Nanomaterials, 2019, 9(1): 127
- [8] Bueno M S, Chierentin L, Bongioanni A, et al. β -cyclodextrin complexation as an approach to enhance the biopharmaceutical properties of Norfloxacin B Hydrate [J]. Carbohydrate Research, 2019, 485: 107818
- [9] Ghatak, Avishek, Khan, et al. Catalysis by beta-Cyclodextrin Hydrate - Synthesis of 2,2-Disubstituted 2H-Chromenes in Aqueous Medium [J]. Advanced Synthesis & Catalysis, 2016, 358:, 3
- [10] Yang S L, Zhao L J, Chi S M, et al. Inclusion complexes of flavonoids with propylenediamine modified β -cyclodextrin: Preparation, characterization and antioxidant [J]. Journal of Molecular Structure, 2019, 1183, 118-125
- [11] Wang D, Chen G, Ren L. Preparation and Characterization of the Sulfolbutylether- β -Cyclodextrin Inclusion Complex of Amiodarone Hydrochloride with Enhanced Oral Bioavailability in Fasted State[J]. AAPS PharmSciTech, 2017, 18(5): 1526-1535
- [12] Tan C, Chen J, Zhang L, et al. The preparation and characterization of n -B 18 H 22 -beta cyclodextrin inclusion complex[J]. IOP Conference Series Earth and Environmental Science, 2019, 233(2): 022005
- [13] Zolfaghari G. β -Cyclodextrin incorporated nanoporous carbon: host-guest inclusion for removal of p-Nitrophenol and pesticides from aqueous solutions [J]. Chemical Engineering Journal, 2015, 283: 1424-1434
- [14] Athanasiadis, Vassilis, Grigorakis, et al. Methyl beta-cyclodextrin as a booster for the extraction for Olea europaea leaf polyphenols with a bio-based deep eutectic solvent [J]. Biomass Conversion & Biorefinery, 2018, 8(2): 345-355
- [15] Isabel, Rodríguez-López, Teresa, et al. Thorough characterization and stability of HP- β -Cyclodextrin thymol inclusion complexes prepared by microwave technology. A required approach to a successful application in food industry [J]. Journal of the Science of Food & Agriculture, 2018, 99(3): 1322-1333
- [16] Liu, Yunguo, Hu, et al. Fabrication of beta-cyclodextrin/poly (L-glutamic acid) supported magnetic graphene oxide and its adsorption behavior for 17 beta-estradiol [J]. Chemical Engineering Journal, 2017, 308: 597-605
- [17] Lili Zhang, Shuli Man, Huanna Qiu, et al. Curcumin-cyclodextrin complexes enhanced the anti-cancer effects of curcumin [J]. Environmental Toxicology & Pharmacology, 2016, 48(dec.): 31-38
- [18] Tan P, Hu Y. Improved synthesis of graphene/ β -cyclodextrin composite for highly efficient dye adsorption and removal [J]. Journal of Molecular Liquids, 2017, 242: 181-189
- [19] Xu M, Ni Y, Li S, et al. Development and validation of a rapid LC-MS/MS method for simultaneous determination of netupitant and palonosetron in human plasma and its application to a pharmacokinetic study[J]. Journal of Chromatography B, 2016, 1027: 187-193
- [20] Barmalexis P, Grypioti A, Eleftheriadis G K, et al. Development of a New Aprepitant Lquisolid Formulation with the Aid of Artificial Neural Networks and Genetic Programming [J]. Aaps Pharmscitech, 2018, 19(2): 741-752
- [21] Constantinos, K, Zacharis. Application of analytical quality by design principles for the determination of alkyl p -toluenesulfonates impurities in Aprepitant by HPLC. Validation using total-error concept[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis: An International Journal on All Drug-Related Topics in Pharmaceutical, Biomedical and Clinical Analysis, 2018, 150: 152-161
- [22] Abarca R L, Rodriguez F J, Guarda A, et al. Characterization of beta-cyclodextrin inclusion complexes containing an essential oil component[J]. Food Chemistry, 2016, 196: 968-975
- [23] Aytac Z, Kusku S I, Durgun E, et al. Encapsulation of gallic acid/cyclodextrin inclusion complex in electrospun polylactic acid nanofibers: Release behavior and antioxidant activity of gallic acid[J]. Materials Science & Engineering, 2016, 63: 231-239
- [24] Aytac Z, Ipek S, Durgun E, et al. Antibacterial electrospun zein nanofibrous web encapsulating thymol/cyclodextrin-inclusion complex for food packaging[J]. Food Chemistry, 2017, 233: 117-124
- [25] Aytac Z, Kusku S I, Durgun E, et al. Quercetin/ β -cyclodextrin inclusion complex embedded nanofibers: Slow release and high solubility [J]. Food Chemistry, 2016, 197: 864-871
- [26] Zhao X, Alonso, Juan Picón, et al. Inclusion complex between beta-cyclodextrin and phenylphosphonicdiamide as novel bio-based flame retardant to epoxy: Inclusion behavior, characterization and flammability[J]. Materials & Design, 2017, 114: 623-632
- [27] Shafiee, Abbas, Niknejad, et al. beta-cyclodextrin functionalized poly (5-amidoisophthalicacid) grafted Fe₃O₄ magnetic nanoparticles: A novel biocompatible nanocomposite for targeted docetaxel delivery [J]. Journal of Magnetism & Magnetic Materials, 2016, 417: 451-459