依帕司他 - 苯甲酰胺共晶及其包合物的制备、表征和溶解性

王姝蕊[#]，权　鑫[#]，沈　丹，朱兴一[*]
（浙江工业大学药学院，浙江杭州 310014）

摘要：为提高依帕司他（EP）的溶解度和溶出度，通过机械球磨法制备 EP 与苯甲酰胺（BAM）的共晶及其羟丙基 -*β*- 环糊精（HP-*β*-CD）包合物，并优化了二者的制备条件。采用粉末 X 射线衍射法、差示扫描量热法、红外光谱等技术对产物进行结构表征，并通过饱和溶解度试验和体外溶出试验评估其溶解性能。结果显示，EP-BAM 共晶的溶解度较 EP 原料药提高至 1.08 倍，EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物的溶解度则提高至 11.53 倍。体外溶出试验结果显示，共晶和包合物均表现出优于物理混合物的溶出速率和程度。该研究显示 EP-BAM 共晶和 EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物均能显著改善 EP 的溶解性能和溶出度，为提升其生物利用度提供了有效策略。

关键词：依帕司他；醛糖还原酶抑制剂；苯甲酰胺；机械球磨法；共晶；包合物；溶解度；溶出度
中图分类号：R944.9；R971　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)09-1183-09
引用：王姝蕊，权　鑫，沈　丹，等．依帕司他 - 苯甲酰胺共晶及其包合物的制备、表征和溶解性［J］．中国医药工业杂志，2025, **56**(9)：1183-1191．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.09.009

Preparation, Characterization, and Solubility of Epalrestat-benzamide Cocrystal and Its Inclusion Complex

WANG Shurui[#], QUAN Xin[#], SHEN Dan, ZHU Xingyi[*]
(*College of Pharmaceutical Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014*)

ABSTRACT: To enhance the solubility and dissolution rate of epalrestat (EP), a cocrystal of EP and benzamide (BAM), as well as its inclusion complex with hydroxypropyl-*β*-cyclodextrin (HP-*β*-CD), were prepared using a mechanical ball milling method. The preparation conditions for both the EP-BAM cocrystal and its inclusion complex were optimized. Structural characterization was performed using powder X-ray diffraction, differential scanning calorimetry, and infrared spectroscopy. The solubility performance was evaluated through saturation solubility experiments and *in vitro* dissolution tests were also carried out. The results showed that the solubility of the EP-BAM cocrystal increased by 1.08-fold compared to EP, while that of the EP-BAM/HP-*β*-CD inclusion complex increased by 11.53-fold. The results of *in vitro* dissolution tests showed that both the cocrystal and the inclusion complex exhibited superior dissolution rates and amounts compared with the physical mixture. The EP-BAM cocrystal and the EP-BAM/HP-*β*-CD inclusion complex significantly improve the solubility and dissolution rate of EP, providing an effective strategy to enhance its bioavailability.

Key Words: epalrestat; aldose reductase inhibitor; benzamide; mechanical ball milling; cocrystal; inclusion complex; solubility; dissolution

药物活性成分的溶解度、粒径和稳定性等理化性质，对固体剂型的疗效影响显著。通过改变晶体堆积方式，可以改善固体药物的理化性质，如形成盐、溶剂化物或多晶型药物等。其中，药物共晶可在不改变药理作用和分子特性的前提下，显著改善药物

[#] 对文章贡献等同。
收稿日期：2024-10-23
基金项目：浙江省基础公益研究计划项目（LGF20H300011）
作者简介：王姝蕊，硕士研究生，专业方向：药物增溶。
权　鑫，硕士研究生，专业方向：药物增溶。
通信作者：朱兴一，博士，副教授，从事药物增溶研究。

理化性质，因而备受关注[1]。依帕司他（epalrestat，EP，图 1）是一种特异性醛糖还原酶抑制剂[2]，但其属于生物药剂分类中的 BCS Ⅱ类药物[3]，在水中溶解度差、口服生物利用度低，临床应用受到一定限制。羟丙基-*β*-环糊精（hydroxypropyl-*β*-cyclodextrin，HP-*β*-CD，图 1）保留了环糊精的锥筒结构，显著提高了水溶性，从而能增强疏水性药物的生物利用度[4]。本研究采用机械球磨法制备 EP 和苯甲酰胺（benzamide，BAM，图 1）的共晶（EP-BAM 共晶），并将其纳入 HP-*β*-CD 中，形成 EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物；并对所得共晶和包合物进行了表征和体内外评价。

1　仪器与试药

1260 型高效液相色谱仪（美国 Agilent 公司）；PM 200 型行星式球磨机、DSC-200F3 型差示扫描量热仪，均购于德国 Retsch 公司；X'Pert Powder 型粉末 X 射线衍射仪（荷兰帕纳科公司）；RC-6 型体外溶出仪（天津市精拓仪器科技有限公司）；Nicolet Avatar 370 型傅里叶红外光谱仪（美国 Thermo Fisher 公司）；VEGA3 型台式扫描电镜（德国 Bruker 公司）；LS3200 型激光粒度分析仪（美国贝克曼库尔特公司）；0.45 μm 聚醚砜微孔滤膜（天津市津腾实验设备有限公司）。

EP（上海迈瑞尔生化科技有限公司，含量≥ 98.0%，批号 F21171-5G）；BAM（上海泰坦科技股份有限公司，含量 99.0%，批号 20161209）；HP-*β*-CD（上海阿拉丁生化科技股份有限公司，含量 98.5%，批号 A1404A0017）；其余试剂均为分析纯。

2　方法与结果

2.1　EP-BAM 共晶的制备

EP-BAM 共晶制备：采用行星式球磨机制备 EP-BAM 共晶。EP 与 BAM 的物质的量比例为 1 ∶ 1，溶剂为乙醇，加入的溶剂体积与反应物的质量之比（*η* 值）为 0.5 μL/mg，球磨转速为 300 r/min，球磨时间为 30 min。

通过单因素法考察影响共晶形成的关键因素，包括 EP 与 BAM 的物质的量比例、溶剂的种类及用量（即 *η* 值）、球磨转速与球磨时间。在一个因素的考察过程中，其他条件保持不变，以确保试验结果的可比性。采用 PXRD 法判断共晶是否形成。取待测样品粉末平铺于样品盘上，X 射线源为 Cu 靶 Kα 射线，设置电压为 40 kV，电流为 30 mA，扫描角度（2*θ*）范围为 3° ～ 40°，步长为 0.05°，进行 PXRD 检测。

设置 EP 和 BAM 的物质的量比为 2 ∶ 1、1 ∶ 2、1 ∶ 1，其他条件同上，制备 EP-BAM 共晶，考察 EP 和 BAM 的物质的量比的影响，结果如图 2 所示。当比例为 2 ∶ 1 时，PXRD 图谱中可见 EP 的特征衍射峰，说明 EP 过量；当比例为 1 ∶ 2 时，

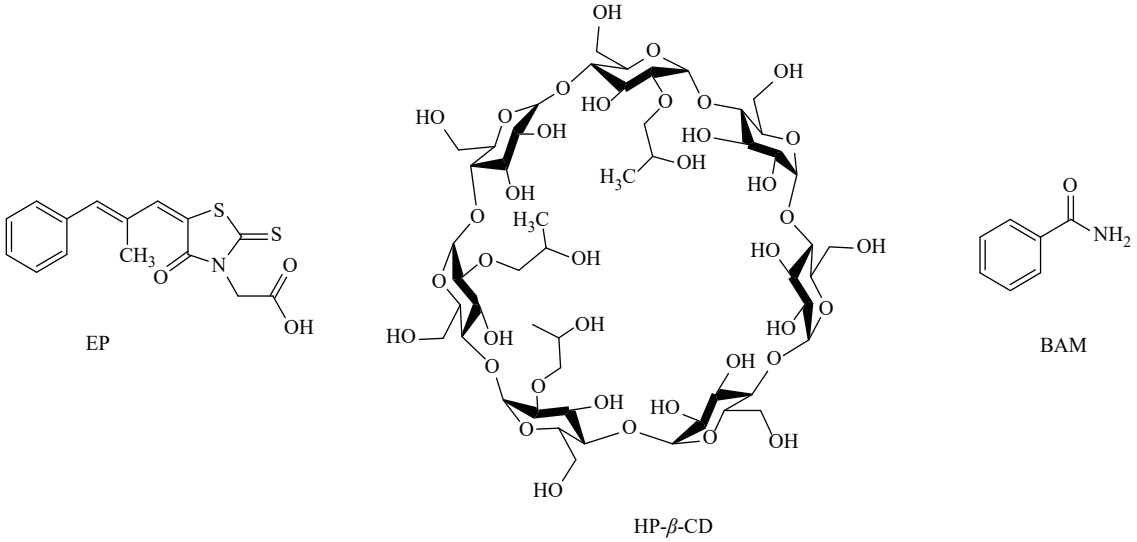
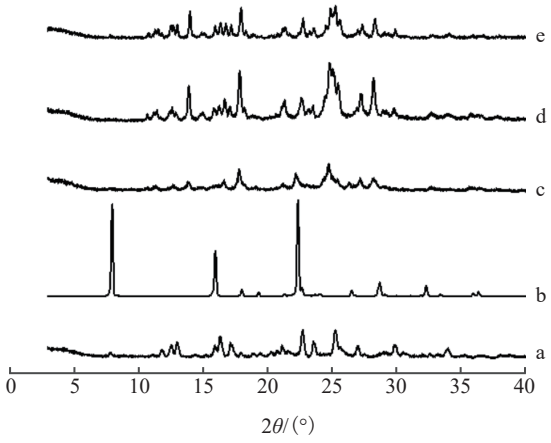


图 1　EP、HP-*β*-CD 和 BAM 的化学结构

Fig.1　Chemical Structures of EP, HP-*β*-CD, and BAM

22.36° 处可见 BAM 的特征峰，表明 BAM 过量。因此选择 1 ∶ 1 的物质的量比例制备 EP-BAM 共晶。



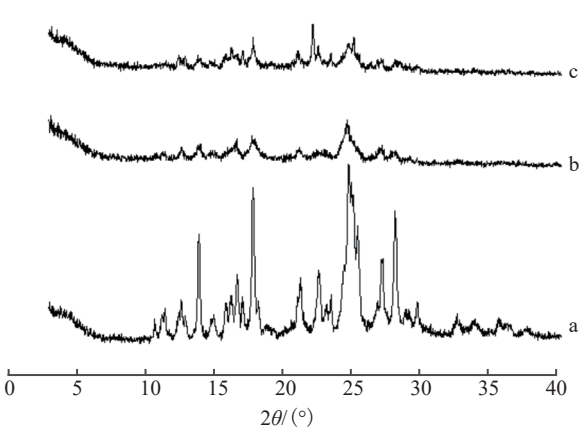
a—EP；b—BAM；c—EP 和 BAM 物质的量比例 1 ∶ 2；
d—EP 和 BAM 物质的量比例 1 ∶ 1；
e—EP 和 BAM 物质的量比例 2 ∶ 1。

图 2 EP 和 BAM 物质的量比例对共晶形成的影响

Fig.2 Effect of Molar Ratio of EP to BAM on the Formation of Cocrystal

选取乙酸乙酯、乙腈、乙醇，其他条件同上，制备 EP-BAM 共晶，筛选溶剂种类，结果如图 3 所示。使用乙酸乙酯和乙腈时，在 13.89°、28.16° 处的衍射峰强度下降。因此选择乙醇作为溶剂。

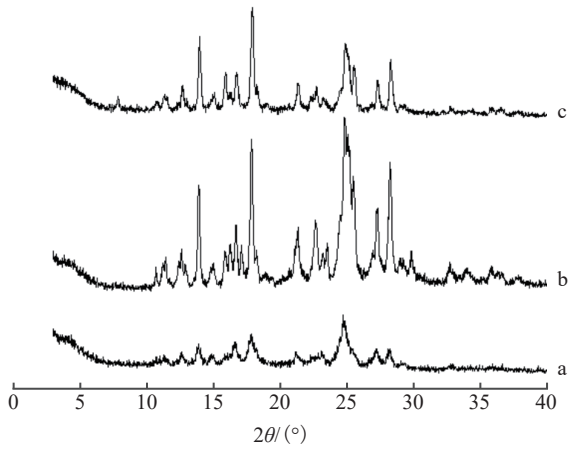
设置 η 值分别为 0.3、0.5、0.8 μL/mg，其他条件同上，制备 EP-BAM 共晶，筛选溶剂用量，结果如图 4 所示。η 值为 0.3 μL/mg 时，衍射峰的峰形钝，提示晶面受损较严重；η 值为 0.8 μL/mg 时，7.86° 处出现 EP 特征峰，表明反应不完全。因此，选择 η 值为 0.5 μL/mg。



a—乙醇；b—乙酸乙酯；c—乙腈。

图 3 溶剂种类对共晶形成的影响

Fig.3 Effect of Solvent Type on the Formation of Cocrystal

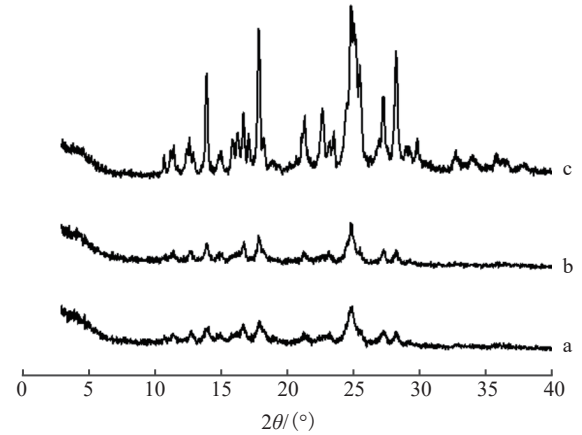


a—0.3 μL/mg；b—0.5 μL/mg；c—0.8 μL/mg。

图 4 溶剂用量对共晶形成的影响

Fig.4 Effect of Solvent Amount on the Formation of Cocrystal

设置球磨转速分别为 150、250、300 r/min，其他条件同上，制备 EP-BAM 共晶，筛选球磨转速，结果如图 5 所示。转速为 150 和 250 r/min 时，新衍射峰强度较弱，提示晶面受损较严重。因此，选择



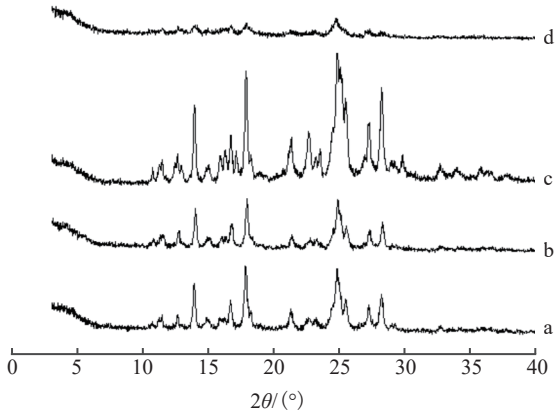
a—150 r/min；b—250 r/min；c—300 r/min。

图 5 球磨转速对共晶形成的影响

Fig.5 Effect of Ball Milling Speed on the Formation of Cocrystal

300 r/min 作为球磨转速。

设置球磨时间分别为 10、20、30、40 min，其他条件同上，制备 EP-BAM 共晶，筛选球磨时间，结果如图 6 所示。球磨时间为 10 和 20 min 时，新衍射峰强度较低，表明共晶形成尚不完全；而球磨时间为 40 min 时，峰形变钝。因此，选择球磨时间为 30 min。



a—10 min；b—20 min；c—30 min；d—40 min。

图 6　球磨时间对共晶形成的影响

Fig.6　Effect of Ball Milling Time on the Formation of Cocrystal

综上所述，EP-BAM 共晶的最佳制备条件为：EP 与 BAM 物质的量比例为 1 ∶ 1，乙醇作为溶剂，η 值为 0.5 μL/mg，球磨转速 300 r/min，研磨 30 min。

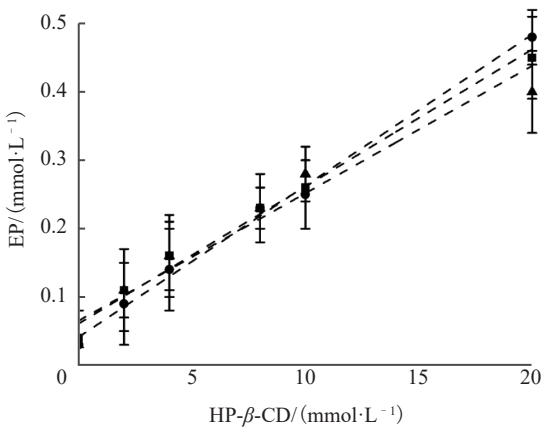
2.2　相溶解度试验

色谱条件：色谱柱 Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C_{18} 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 乙腈和磷酸缓冲液（pH 6.8）（体积比 32 ∶ 68），等度洗脱；流速 1.0 mL/min；柱温 45 ℃；检测波长 389 nm；进样量 20 μL。

HPLC 标准曲线的建立：称取 EP 5.00 mg 于 25 mL 棕色量瓶中，加入甲醇溶解并定容，配制成 200.00 μg/mL 的贮备液。取不同体积贮备液，用甲醇稀释并配制成质量浓度为 4.00、12.00、16.00、20.00、24.00、40.00、100.00 和 200.00 μg/mL 的系列标准溶液，按上述色谱条件进样测定。以 EP 质量浓度（c）为横坐标、峰面积（y）为纵坐标绘制标准曲线，回归方程为 y=72.416c－170.14，R^2=0.999 8，表明 EP 在该质量浓度范围内线性关系良好。

方法学验证试验结果显示，该方法具有良好的准确度和精密度，符合定量分析要求。

先配制 0、2、4、8、10、20 mmol/L 的 HP-β-CD 溶液，向其中加入过量 EP-BAM 共晶，形成过饱和溶液。分别置 25、37、43 ℃的水浴摇床上，以 150 r/min 的转速振摇 24 h 后，取上清液，过滤，滤液按上述 HPLC 条件检测。以 HP-β-CD 浓度为横坐标、EP 浓度为纵坐标，绘制相溶解度曲线。结果如图 7 所示，在 25、37、43 ℃条件下，不同浓度 HP-β-CD 对 EP-BAM 共晶的相溶解度曲线均呈线性增加趋势，属于 A_L 型（曲线呈线性上升，斜率均小于 1，提示 EP-BAM 共晶和 HP-β-CD 可形成化学计量比为 1 ∶ 1 包合物）。其中，截距反映的是纯溶质在溶剂中的溶解度，代表在无 HP-β-CD 情况下的 EP 溶解度。



■—25 ℃；●—37 ℃；▲—43 ℃。

图 7　25、37 和 43 ℃下 EP-BAM 共晶在 HP-β-CD 溶液中的相溶解度曲线（n=3）

Fig.7　Phase Solubility Curves of EP-BAM Cocrystals in HP-β-CD Solutions at 25, 37 and 43 ℃（n=3）

2.3　EP-BAM/HP-β-CD 包合物的制备

EP-BAM/HP-β-CD 包合物采用机械球磨法制备。按物质的量比例 1 ∶ 1 称取 EP-BAM 共晶和 HP-β-CD，放入球磨罐中，加入固定量的球磨珠进行研磨。采用单因素法考察不同球磨转速（100、150、200、300、350 r/min，球磨时间固定为 45 min）及不同球磨时间（25、35、45、55、65 min，球磨转速固定为

150 r/min）对包合物形成的影响。结果如图 8A 所示，球磨转速从 100 r/min 增加至 150 r/min 时，EP 溶解度显著提升并达到峰值；但随着转速继续增加，溶解度下降。因此，后续试验球磨转速采用 150 r/min。如图 8B 所示，EP 溶解度随球磨时间延长而提高，55 min 时达到峰值，再延长研磨时间则溶解度下降。因此，后续试验球磨时间采用 55 min。

2.4 EP 与 BAM 物理混合物（PM-1）的制备

于研钵中投入物质的量比例为 1 ∶ 1 的 EP 和 BAM，进行简单研磨即得 PM-1，于干燥、阴凉的环境中保存。

2.5 EP-BAM 共晶与 HP-*β*-CD 物理混合物（PM-2）的制备

于研钵中投入物质的量比例为 1 ∶ 1 的 EP-BAM 共晶和 HP-*β*-CD，进行简单研磨即得 PM-2，于干燥、阴凉的环境中保存。

2.6 结构表征

2.6.1 PXRD 分析

将适量样品放入样品盘中央，使用 Cu 靶作为辐射源，设置电压为 40 kV，电流为 30 mA，步长为 0.05°，进行 PXRD 分析。以优化条件制备的 EP-BAM 共晶和 EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物的 PXRD 图谱如图 9 所示。EP-BAM 共晶的衍射峰出现在 13.89°、14.98°、15.01° 和 16.72° 等处，且在 EP 和 BAM 的单独 PXRD 图谱中未观察到上述衍射峰，这是 EP 和 BAM 通过分子间作用力形成新晶相的直接证据。与 EP 和 BAM 的特征衍射峰相比，共晶中部分原料药的衍射峰消失，进一步证明 EP 和 BAM 的晶体结构发生了改变。由图 9B 可见，EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物的衍射峰呈弥散状。

2.6.2 DSC 分析

将待测样品 3 ～ 5 mg 放入铝制坩埚中，设置升温速率为 10 ℃ /min，氮气流速为 40 mL/min，进行 DSC 分析。EP、BAM、EP-BAM 共晶和 EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物的 DSC 曲线如图 10 所示。EP 在 220 ℃出现吸热峰；BAM 在 128 ℃出现吸热峰。EP-BAM 共晶在 173 ℃出现吸热峰。HP-*β*-CD 展现出近似平滑的 DSC 曲线。在 EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物的 DSC 曲线中未观察到 EP-BAM 共晶的熔融吸热峰。

2.6.3 FT-IR 分析

将样品与溴化钾按 1 ∶ 150 比例混合后压片，设置波数范围为 4 000 ～ 400 cm^{-1}，分辨率为 2 cm^{-1}，采集 FT-IR 光谱。结果如图 11 所示。在 EP-BAM 共晶中，EP 的—C=O 伸缩振动峰由 1 745 cm^{-1} 红移至 1 717 cm^{-1}。BAM 的—NH 伸缩振动峰由 3 172 cm^{-1} 蓝移至 3 211 cm^{-1}。

EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物的 FI-IR 图谱与 HP-*β*-CD 相似，其中 EP-BAM 共晶在 3 211 cm^{-1} 处的吸收峰消失，这是由于 HP-*β*-CD 宽而强的—OH 吸收峰产生了掩盖作用。

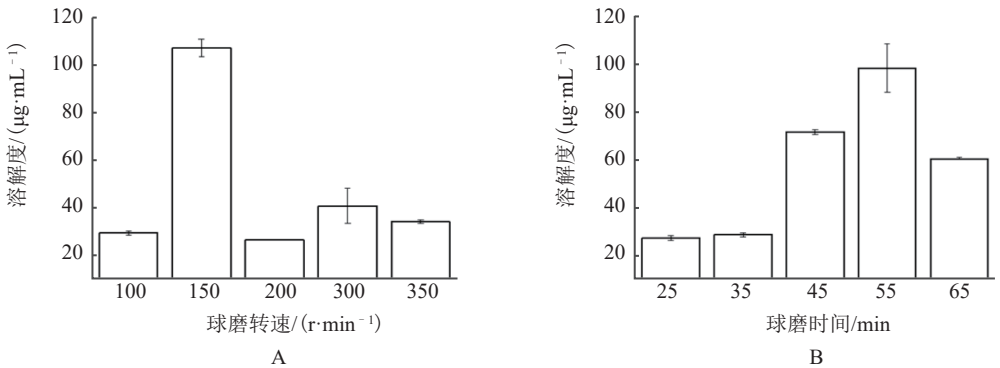
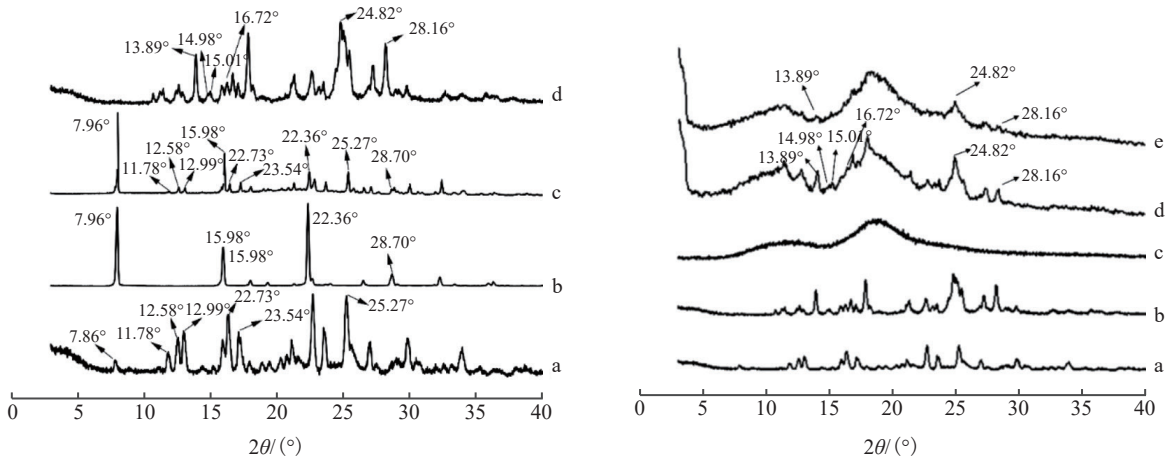


图 8 球磨转速（A）和球磨时间（B）对 **EP-BAM/HP-*β*-CD** 包合物形成的影响（*n*=3）

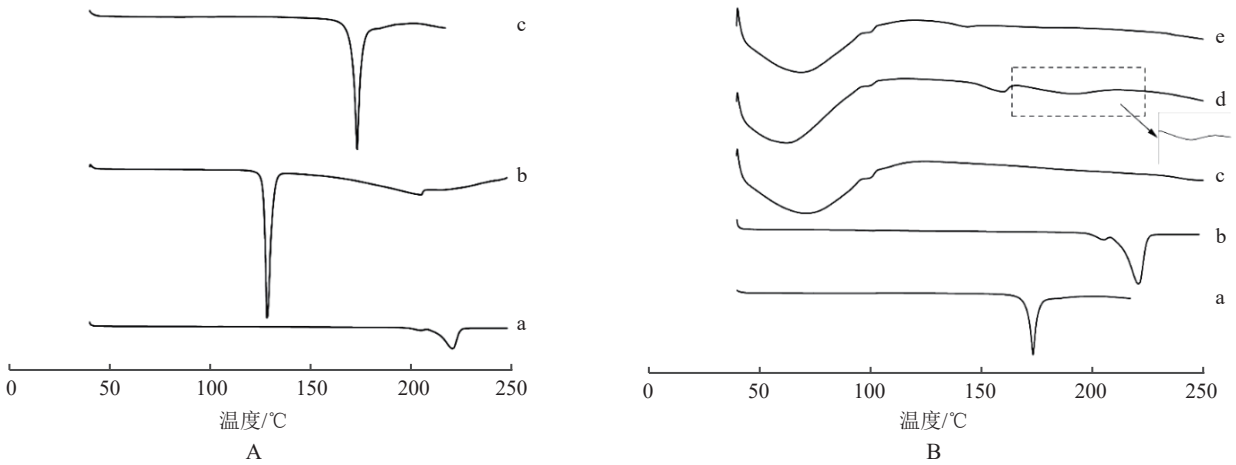
Fig.8 Effects of Ball Milling Rotation Rate (A) and Ball Milling Time (B) on the Formation of EP-BAM/HP-*β*-CD Inclusion Complex (*n*=3)



A—共晶组（a—EP；b—BAM；c—PM-1；d—EP-BAM 共晶）；B—包合物组（a—EP；b—EP-BAM 共晶；c—HP-*β*-CD；d—PM-2；e—EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物）。

图 9　PXRD 图谱

Fig.9　PXRD Patterns



A—共晶组（a—EP；b—BAM；c—EP-BAM 共晶）；B—包合物组（a—EP-BAM 共晶；b—EP；c—HP-*β*-CD；d—PM-2；e—EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物）。

图 10　DSC 曲线

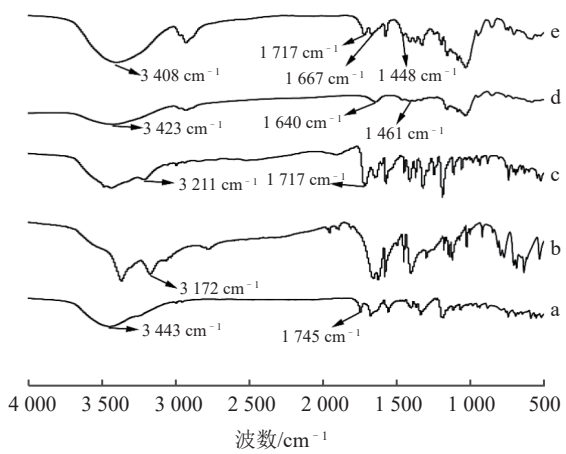
Fig.10　DSC Curves

2.6.4　SEM 观察

将样品粘于导电胶上，吹去未附着粉末后喷金处理，采用 SEM 仪观察分析。EP、BAM、EP-BAM 共晶、HP-*β*-CD、PM-1、PM-2 和 EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物的 SEM 照片如图 12 所示。EP 呈现块状结构，BAM 为条状晶体，PM-1 则是块状与条状结构的混合。EP-BAM 共晶为新晶态，不同于 EP 和 BAM。HP-*β*-CD 呈现球状结构，PM-2 为 EP-BAM 共晶和 HP-*β*-CD 结构的混合。EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物呈不规则形状的团聚结构。

2.6.5　粒度分布

采用激光粒度分析仪测定球磨产物的粒度分布。



a—EP；b—BAM；c—EP-BAM 共晶；d—HP-*β*-CD；e—EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物。

图 11 FT-IR 光谱

Fig.11 FT-IR Spectra

本研究采用干法测定，粒径检测范围为 0.010～2 000 μm，平行试验 3 次。结果表明，EP、EP-BAM 共晶和 EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物的 *d*(0.5) 分别为 (78.42±1.13)、(34.81±0.95) 和 (30.41±0.87) μm (*n*=3)，对应的粒度分布宽度（跨度，span）分别为 1.85、1.42 和 1.36。

2.7 饱和溶解度试验

将理论含药量为 20.00 mg 的 EP、PM-1、EP-BAM 共晶和 EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物分别加至水 20 mL 中，置 (37.0±0.5) ℃的水浴摇床上，以 150 r/min 的转速振摇 24 h。混悬液过 0.45 μm 滤膜后检测样品溶解度，平行测定 3 次。EP、EP-BAM 共晶和 EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物的饱和溶解度结果如表 1 所示，分别为 10.79、11.63 和 124.44 μg/mL。相较于 EP 原料药，共晶和包合物分别提高至 1.08 和 11.53 倍。

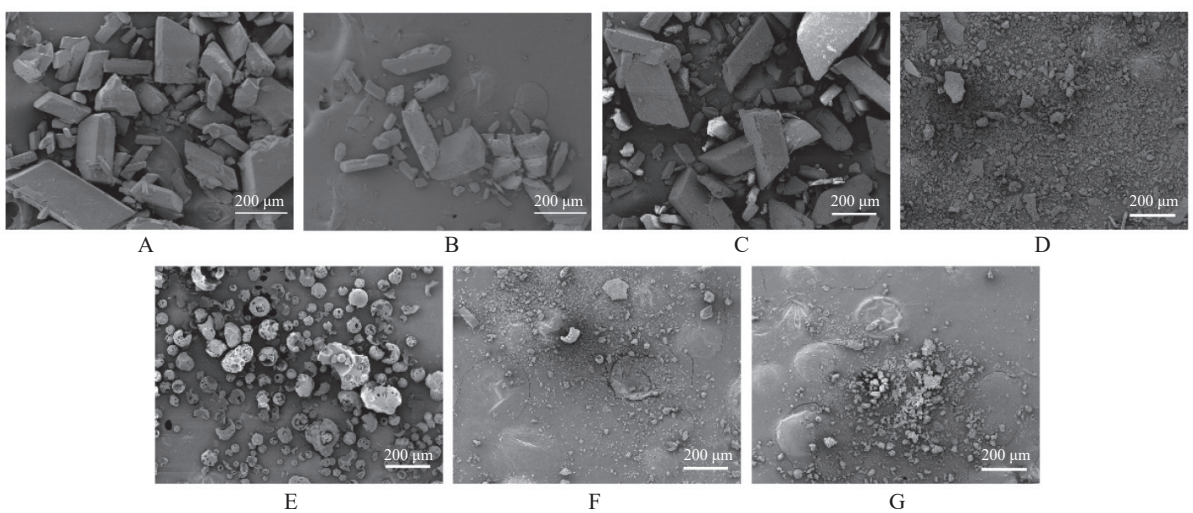
2.8 体外溶出度试验

按 ChP 2020 年版四部通则 0931 第二法（桨法）检测溶出度。分别取 EP、EP-BAM 共晶、物理混合物及 EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物各 20.00 mg，加至纯化水 900 mL 中，设置转速为 75 r/min，温度为 (37.0±0.5) ℃。分别在 5、15、30、45、60、120 min 时取样 10 mL（及时补充同温、等量纯化水），采用

表 1 饱和溶解度试验结果 (*n*=3)

Tab.1 Results of Saturated Solubility Experiment (*n*=3)

样品	饱和溶解度 /(μg·mL⁻¹)	倍数
EP	10.79±0.69	—
PM-1	9.62±0.25	0.89
EP-BAM 共晶	11.63±0.45	1.08
PM-2	34.37±0.76	3.19
EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物	124.44±10.66	11.53



A—EP；B—BAM；C—PM-1；D—EP-BAM 共晶；E—HP-*β*-CD；F—PM-2；G—EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物。

图 12 SEM 照片 (×130)

Fig.12 SEM Images (×130)

HPLC 法测定 EP 质量浓度并绘制溶出曲线。平行试验 3 次。

结果如图 13 所示。EP 的溶出率在 5 min 时达到峰值，120 min 时为 11.85%。而 EP-BAM 共晶和 EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物在 120 min 时的溶出率分别为 24.61%和 50.69%，是 EP 的 1.80 和 4.28 倍。

其中，PM-1 的溶出度优于 EP，但与 EP-BAM 共晶相比仍显不足。PM-2 与 EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物均能在短时间内达到溶出峰值，但 PM-2 的溶出率与 EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物相比还有较大差距。总体来说，经机械球磨制备的 EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物有效提高了 EP 原料药的溶出程度和溶出速率。

3　总结与讨论

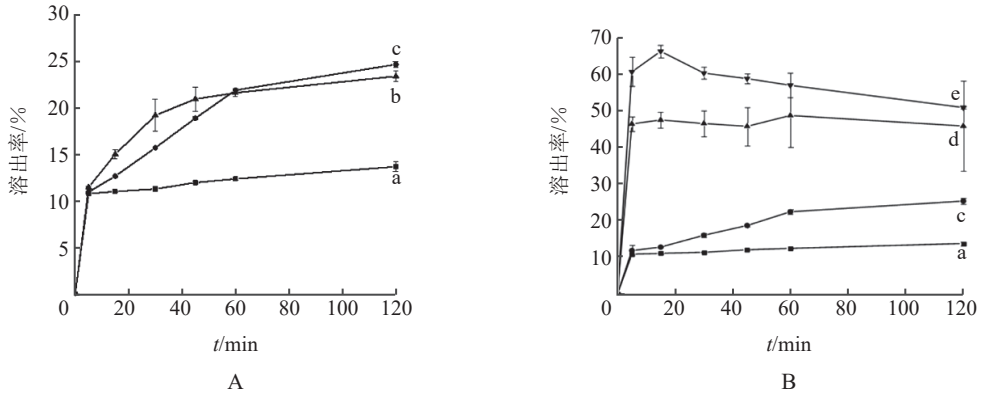
PXRD 图谱结果确定共晶中 EP 和 BAM 的物质的量比例为 1 ∶ 1。通过液体辅助研磨（liquid-assisted grinding，LAG）技术加入少量溶剂能显著提高共晶的生成速率，但不同溶剂的作用有所不同 [5]。在研磨过程中持续输出机械能，初始晶型更易克服能量壁垒，生成新晶相 [6]。

采用 Higuchi 和 Dittert 的方法 [7] 进行包合物的相溶解度试验，通常斜率小于 1 表示形成物质的量比为 1 ∶ 1 的包合物 [8]，因而确定共晶与包合物的物质的量比例为 1 ∶ 1。在球磨转速筛选中，高转速易导致温度升高，使 HP-*β*-CD 粘连并形成高度压实颗粒，从而影响溶解度。球磨时间过长也会导致温度升高，影响包合体系的稳定性，因此确定球磨时间为 55 min。

由 EP-BAM 共晶的 PXRD 图谱可见，旧的衍射峰消失并伴随着新衍射峰的形成，说明 EP 和 BAM 形成了新晶相。而在 EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物的 PXRD 图谱中，大部分共晶特征峰消失，峰形呈弥散状态。DSC 结果显示，EP-BAM 共晶出现了不同于 EP 和 BAM 的熔融峰，表明生成了单一组分的新物质 [9]。在 EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物中，共晶吸热峰的消失，证实包合物成功形成 [10]。通过 FT-IR 分析，推测 EP 中羧基的—C=O 与 BAM 中的 N—H 之间形成氢键作用 [11]。EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物与 HP-*β*-CD 的 FT-IR 光谱整体相似，但部分吸收峰有所变化，表明 EP-BAM 与 HP-*β*-CD 之间存在相互作用 [12]。粒度分析试验结果表明，包合物样品的粒径与共晶相比无显著差异，而 EP 原料药的粒径较二者更大。相较于共晶，包合物溶解性能的改善是由于共晶进入 HP-*β*-CD 的空腔结构，增加了亲水性。

饱和溶解度试验结果显示，EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物的溶解度为 EP 原料药的 11.53 倍。这是由于 EP-BAM 共晶与 HP-*β*-CD 形成包合物后进入疏水性的中心腔，降低了药物化学势，形成非共价键的动态包合体系，从而显著提高了溶解度。

体外溶出试验中，PM-1 的溶出率优于 EP 原料药。这可能是由于 PM-1 中的 BAM 发生水解，改



A—共晶组；B—包合物组。

a—EP；b—PM-1；c—EP-BAM 共晶；d—PM-2；e—EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物。

图 13　在水中的溶出试验结果（*n*=3）

Fig.13　Results of Dissolution Experiments in Water（*n*=3）

变了溶出介质的 pH 值，从而略微提高了 EP 原料药的溶出度。PM-2 可能是由于 HP-*β*-CD 的表面活性作用在一定程度上降低了介质的界面能，从而提高了 EP 原料药的分散性和溶解性。然而，物理混合物中的组分之间缺乏分子间的强相互作用或结构优化，药物的晶体能量状态和水溶性没有从根本上发生改变，导致辅料的增溶效果有限。

综上所述，本研究成功制备了 EP-BAM 共晶和 EP-BAM/HP-*β*-CD 包合物，二者在改善 EP 原料药的溶解性能和生物利用度方面表现出显著优势。未来可以继续优化球磨参数、探索更优的包合材料或使用交联剂，以进一步提高药物的临床应用潜力。通过这些改进，有望更好地平衡 EP 的溶解性能和生物利用度，为其临床应用提供坚实的基础。

参考文献：

[1] KUMARI N, GHOSH A. Cocrystallization: cutting edge tool for physicochemical modulation of active pharmaceutical ingredients [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, **26**(38): 4858-4882.

[2] ALVI Z, AKHTAR M, MAHMOOD A, *et al*. Enhanced oral bioavailability of epalrestat SBE7-*β*-CD complex loaded chitosan nanoparticles: preparation, characterization and *in-vivo* pharmacokinetic evaluation [J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, **16**: 8353-8373.

[3] CABRERA-QUIÑONES N C, LÓPEZ-MÉNDEZ L J, GUADARRAMA P. Inclusion and non‐inclusion complexes between curcumin and *β*-cyclodextrin with high-curcumin loading and enhanced aqueous solubility obtained by mechanochemistry [J]. *ChemistrySelect*, 2023, **8**(45): e202303254.

[4] KONG R P, XU L W, ZHU L, *et al*. Preparation, characterization and evaluation of cefixime ternary inclusion complexes formated by mechanochemical strategy [J]. *J Inclusion Phenom Macrocyclic Chem*, 2024, **104**(1): 51-71.

[5] NARALA S, NYAVANANDI D, ALZAHRANI A, *et al*. Creation of hydrochlorothiazide pharmaceutical cocrystals via hot-melt extrusion for enhanced solubility and permeability [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, **23**(1): 56.

[6] RAMIREZ M A, BORJA N L. Epalrestat: an aldose reductase inhibitor for the treatment of diabetic neuropathy [J]. *Pharmacotherapy*, 2008, **28**(5): 646-655.

[7] DITTERT L W, HIGUCHI T, REESE D R. Phase solubility technique in studying the formation of complex salts of triamterene [J]. *J Pharm Sci*, 1964, **53**(11): 1325-1328.

[8] KURKOV S V, UKHATSKAYA E V, LOFTSSON T. Drug/cyclodextrin: beyond inclusion complexation [J]. *J Inclusion Phenom Macrocyclic Chem*, 2011, **69**: 297-301.

[9] HIENDRAWAN S, VERIANSYAH B, WIDJOJOKUSUMO E, *et al*. Physicochemical and mechanical properties of paracetamol cocrystal with 5-nitroisophthalic acid [J]. *Int J Pharm*, 2016, **497**(1/2): 106-113.

[10] WANG L Y, LI W H, MA L L, *et al*. Molecular encapsulation of bioactive ingredients from *Xuefu Zhuyu* decoction by cyclodextrin-assisted extraction [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2023, **81**: 104219.

[11] ISHIHARA S, HATTORI Y, OTSUKA M. MCR-ALS analysis of IR spectroscopy and XRD for the investigation of ibuprofen-nicotinamide cocrystal formation [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2019, **221**: 117142.

[12] AKRAM A, IRFAN M, ABUALSUNUN W A, *et al*. How to improve solubility and dissolution of irbesartan by fabricating ternary solid dispersions: optimization and *in-vitro* characterization [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(11): 2264.