

β-环糊精及其衍生物在药学中的应用进展^Δ

王彦竹*, 宋丽明, 张赫然, 王杏林[#](天津药物研究院释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193)

中图分类号 R94 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)33-3149-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.33.25

摘要 目的:了解β-环糊精作为药物载体的最新应用进展。方法:主要以2005—2013年ScienceDirect、ACS Publication、Informa-healthcare等数据库中具有代表性的文献资料为依据,对β-环糊精及其衍生物在药学应用中体现的优势特征进行归纳总结。结果:β-环糊精及其衍生物如羟丙基-β-环糊精、磺丁基醚-β-环糊精等,与药物形成包合物后可实现稳定药物性质、降低毒副作用和刺激性,并控制药物的释放速度、增加药物吸收等作用。结论:β-环糊精及其相关衍生物作为药物载体拥有广阔的应用前景,通过与相关制剂技术结合,更有利于提高药物的传递效率。

关键词 β-环糊精;包合物;药物制剂;应用

以环糊精(Cyclodextrin, β-CD)及其衍生物为基础发展起来的包合技术在药学领域的应用一直受到人们的广泛关注,目前全球范围内已有40多种医药产品的成分涉及到CD。CD主要有3种类型,分别是α、β和γ型。其中,β-CD的刺激性、包合能力、溶解度等性质都比较适合作为药物载体,经口服给药后在胃肠道几乎没有吸收,仅在盲肠和结肠中通过细菌降解,是目前药物制剂中应用最广泛的CD。β-CD是由7个吡喃型葡萄糖组成的低聚物,其分子孔洞大小适中,生产成本较低,且经过修饰后,毒性和刺激性大大降低。这些优势使得β-CD在药物传递领域发挥了重要作用。

研究者们以CD表面的羟基为基础进行表面化学修饰,获得了一系列功能化的新型衍生物,拓展了CD在药学中的应用范围。β-CD的衍生物主要是通过化学法或酶工程法,在低聚糖母环上引入功能基团而得到的,包括水溶性和安全性良好的羟丙基-β-CD(HP-β-CD)、磺丁基醚-β-CD(SBE-β-CD)以及pH依赖的羧甲基-β-CD(CME-β-CD)等。本文拟根据CD包合物的优势和特点,将2005—2013年来β-CD及其衍生物在药学领域中的最新应用进展加以综述。

1 β-CD包合物的特点及应用

药物被包载在β-CD中制成包合物,其性质也会因CD的作用而改变。药物与β-CD形成包合物后可增加药物的表观溶解度和溶出水平,促进药物的吸收,提高生物利用度,并使药物免受外部条件的干扰而保持相对稳定,同时还能降低药物的毒副作用、刺激性,掩盖不良气味。具有独特性质的β-CD衍生物在与药物制成包合物后还可控制药物的释放速度。近年来,人们利用β-CD作为抗肿瘤药、核酸或蛋白质的载体,达到了靶向药物传递和基因治疗的目的。与此同时,以β-CD为基础合成的聚合物大分子载体,也有望在药物传递领域发挥重要的作用。β-CD作为制备包合物的优良辅料,在药学领域已有许多应用实例。含有β-CD及其衍生物的常见上市药品见表1。

Δ 基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)前期研究专项(No.2012CB724000)

* 实习研究员,硕士。研究方向:制剂新技术。电话:022-23006876。E-mail:wangyz@tjipr.com

通信作者:研究员,博士。研究方向:制剂新技术。电话:022-23006876。E-mail:wangxl@tjipr.com

表1 含有β-CD及其衍生物的上市药品举例^[1-2]

环糊精名称	主药名称	给药途径	剂型	制剂商品名
β-CD	盐酸贝奈克酯	胃肠道	胶囊剂	Ulgut, Lonmiel
	地塞米松	透皮	软膏剂	Glymesason
	烟碱	舌下	片剂	Nicorette
	硝酸甘油	舌下	片剂	Nitrophen
	吡罗昔康	胃肠道/直肠	片剂、栓剂、溶液剂	Brexin, Flogene, Cicladon
	塞洛芬酸	胃肠道	片剂	Surgamyl
	头孢妥伦匹酯	胃肠道	片剂	Meiact
	氯氮草	胃肠道	片剂	Transillium
	盐酸苯海拉明	胃肠道	咀嚼片	Stada-Travel
	尼美舒利	胃肠道	片剂	Nimedex
奥美拉唑	胃肠道	片剂	Omebeta	
HP-β-CD	西沙比利	直肠	栓剂	Propulsid
	吡啶美辛	眼部	滴眼液	Indocid
	伊曲康唑	胃肠道、静脉	片剂、输液剂	Sporanox
SBE-β-CD	丝裂霉素	静脉	输液剂	Mitozytrex
	伏立康唑	静脉	输液剂	Vfend
	甲磺酸齐拉西酮	肌肉	注射液	Geodon, Zeldox
	柠檬酸马罗皮坦	胃肠道	片剂	Cerenia
	来那度胺	静脉	输液剂	Kyprolis
阿立哌唑	胃肠道	片剂	Abilify	
盐酸胺碘酮	静脉	输液剂	Nexterone	

1.1 提高药物溶出度

β-CD可改善难溶性药物在水性介质中的溶出性质。近年来,研究人员还在水溶性良好的β-CD分子的外表面进一步修饰了更多的亲水基团,如羟丙基、硫酸基、磺烷基等,在大幅提升β-CD增溶能力的同时,也满足了制药工业的实际需求。利用CD包合技术还能抑制药物结晶,提高药物的分散状态,也有助于增加药物的表观溶解度和溶出速率。

Zheng Y等^[3]分别采用β-CD、HP-β-CD、SBE-β-CD对槲皮素进行包合,并研究了它们与槲皮素之间的包合机制。结果发现,包合物中槲皮素的溶解度得到了不同程度的提高,其中SBE-β-CD中药物的溶出度最高。同时,CD的包合作用使得槲皮素在碱性pH范围内更加稳定。Kou W等^[4]成功制备了HP-β-CD与卡马西平的包合物,并混入0.1%的羟丙甲纤维素制成片剂。溶出度结果显示,包合物中卡马西平的表观溶解度提高了95倍,包合物经直接压片后,片剂的溶出速率在10 min内达到了97.39%,而市售制剂在30 min内仅溶出60%。

这一研究表明,β-CD能显著提高药物溶出度,并具有良好的辅料性质,也预示了其在工业生产中的应用价值。

Zoellera T等^[5]制备了HP-β-CD与格列本脲的包合物。在pH为5.5的缓冲溶液中,药物的表现溶解度较原料药提高了约5倍,溶出度与原料药相比也大幅提高,在60 min时达到40%的水平。而且,在包合物的基础上制备的聚合物固体分散体的表现溶解度和溶出度与单纯的包合物制剂相比有更显著的提高。这也预示着,与其他制剂新技术的结合是包合物发展的一个新方向。

1.2 促进药物吸收

β-CD包合物中的药物往往可获得很好的吸收,使其生物利用度达到较为理想的水平。然而,β-CD的分子质量在1 000以上,表面亲水,实际上很难透过生物膜表面而被吸收。β-CD之所以能促进药物吸收,主要是发挥了优良载体和透膜促进剂的作用。一方面,作为载体,β-CD提高了难溶性药物的分散度和表现溶解度,使给药部位的体液中具有较高的药物浓度;另一方面,β-CD与生物膜相互作用后,可促使生物膜释放出胆固醇、磷脂等,使膜的稳定性下降、流动性增加,提高了跨膜效率。另外,在β-CD分子的保护下,药物分子可免受生物环境的腐蚀破坏,而且有些水难溶性药物本身具有良好的透膜性,最终大大促进了药物的吸收,提高了生物利用度^[6]。

Kou W等^[4]研制了HP-β-CD与卡马西平的包合物片剂,并在Beagle犬体内进行药动学研究。结果显示,卡马西平的相对生物利用度较市售制剂提高了1.5倍。最新研究发现,柚皮素除了有降血脂和抗炎作用外,还有抑制肝炎病毒和治疗糖尿病的作用,但味道苦涩且口服生物利用度低限制了其临床应用^[7]。Shulman M等^[7]制备了柚皮素与HP-β-CD的包合物,使药物的溶出度提高了400倍;在以人克隆结肠腺癌(Caco-2)细胞为模型进行的透膜实验中,柚皮素的透膜速度也增加了11倍。大鼠灌胃柚皮素包合物后,其相对生物利用度与口服原料药相比提高了7.4倍,最大血药浓度也提高了14.6倍。β-CD及其衍生物在促进药物透过生物膜方面的优势已被应用在胃肠道、鼻腔、眼部及皮肤等给药部位的制剂中。

1.3 增强药物稳定性

β-CD分子的空腔是一个有限的空间,在包合作用达到一定程度后,这种结构就会对之后要进入空腔的分子产生一定的阻碍作用。在药学中,β-CD包载了药物分子后可在一定程度上防止内部药物被环境中的光、生物、化学等条件破坏,或与其他化合物分子发生化学反应。虽然β-CD腔体两端是开放的空间,但是空间位阻的作用还是会对外来化合物分子造成阻碍。从热力学角度看,包合物中药物分子与β-CD分子之间存在范德华力、疏水作用力、氢键等多种作用力,不稳定的药物如果要挥发则需要克服一个更大的能垒。这就使得药物分子获得了更稳定的存在状态。有研究报道,在β-CD系列衍生物中,SBE-β-CD维持药物稳定性的能力最为突出^[8]。

Zhang H等^[9]制备了多西环素与HP-β-CD的包合物并用于眼部给药。在25℃时分别考察包合物溶液和冻干制剂的稳定性,结果发现包合物中药物的稳定性比原料药有明显的增强,多西环素的不稳定基团6-CH₃被CD的疏水内腔很好地保护起来。良好的稳定性和抗菌活性,使得多西环素/HP-β-CD包合物颇具有临床应用价值。

1.4 降低药物毒副作用和刺激性

β-CD包合物能增加药物的溶解度,促进药物吸收,从而减少一些毒副作用较大的药物的给药剂量,最终降低药物制剂

的毒副作用。另外,一些有刺激性和不良气味的药物,其分子在与CD结合后,被隔离在筒状腔中,当使用包合物制剂给药时,就可避免这些药物分子与人的黏膜或腔道的表面直接接触,以降低药物的刺激性或掩盖不良气味^[10]。Nicolazzi C等^[11]报道,β-CD与更昔洛韦制成的包合物对人巨核细胞病毒菌株的抗病毒强度明显增强,使更昔洛韦的效价提高了6倍,随之而来的便是药物剂量减少所带来的毒性降低。

当药物需制成在口腔溶出并快速释放起效的制剂时,β-CD包合物的掩味功能显得尤为重要。Mady FM等^[12]设计了采用β-CD或其亲水性衍生物、亲水性聚合物与药物制备三元复合物,并成功研制了SBE-β-CD、聚乙烯吡咯烷酮(PVP-K30)与法莫替丁的复合物制剂。溶出度测试与味觉测试结果发现,三元复合物不仅有效改善了法莫替丁的溶出度,还成功掩盖了其苦味。β-CD也由此展现出了作为口崩速溶制剂辅料的潜力。

1.5 调节释药速度

CD的衍生物种类繁多,它们在控制药物释放方面也有各自独特的优势。以β-CD功能化衍生物制备的包合物,可使药物达到速释、缓控释、延迟释放等多种释放状态。

HP-β-CD、SBE-β-CD等具有优良的水溶性,与水难溶性药物制备成包合物,可大幅提高被包含药物的溶出速度,特别适用于开发缓解急性发作疾病的药品。而且,这种速释包合物多选用注射剂、舌下含服片或口腔崩解片等易于迅速起效的剂型。β-CD在这里不仅发挥了增溶的作用,还可防止药物在生理环境中遭到破坏并达到掩味的效果。El Assassy AE等^[13]研制的非诺洛芬与β-CD的包合物咀嚼片的溶出度结果显示,采用冻干法制备的药物包合物在5 min内就有90%的药物溶出,而原料药和物理混合物分别需30 min和90 min才能达到90%的药物溶出水平;自制的规格为100 mg的包合物咀嚼片,在健康男性体内的相对生物利用度是200 mg市售制剂的1.66倍,并且包合物咀嚼片的吸收速度更快。

大多数缓、控释制剂的目的是为了达到或接近恒速释放的效果,最终使血药浓度在长时间内维持在相对平稳的范围。患者在使用这种制剂时可减少服药次数,提高顺应性,也降低了血药浓度峰谷波动而带来的危险。在β-CD表面修饰疏水性基团,如乙基和酰基等,可制备疏水性的β-CD衍生物载体,用来控制水溶性药物的释放。Corti G等^[14]将三乙酰-β-CD与盐酸二甲双胍的包合物加入到以丙烯酸树脂和壳聚糖为主要材料的缓释骨架片中,共同调节药物的释放状态。释放实验中,获得了前2 h在胃液中释放30%,而之后3 h在肠道中释放近90%的理想结果。

SBE-β-CD的可溶盐化合物在渗透泵制剂中,既可增加药物的溶解度,也可作为渗透活性物质,以达到对药物恒速释放的精确控制。而且有研究发现,SBE-β-CD的钙盐由于其较低的摩尔渗透压浓度和较慢的固有溶出速率,更适合作为渗透泵片中的渗透活性物质^[15]。Sotthivirat S等^[16]制备的氢化泼尼松的渗透泵型微丸就采用了SBE-β-CD作为增溶剂和渗透活性物质。在释放试验中发现,有30%~40%的被包含药物在初始的1 h中以零级释放规律释放。此外,β-CD还能形成凝胶,也可实现对水溶性药物释放的有效控制^[17]。

1.6 环糊精超分子聚合物载药

以β-CD为基础,科学家们还合成了一系列的超分子聚合物,这些聚合物分子内部不仅有更多的疏水空腔,还有更多可以功能化的位点。这些特点使研究者有机会根据实际需要修

饰超分子聚合物,在生物医学等方面达到不同的应用目的^[18]。近年来,越来越多的以 β -CD的超分子聚合物为载体的新型药物传递系统被开发出来。Swaminathan S等^[19]合成了3种新型 β -CD纳米海绵,并作为抗肿瘤药喜树碱的载体。体外释放结果显示,载体中喜树碱在24 h内呈现出明显的缓释特征;在模拟生理环境中放置24 h, β -CD纳米海绵载体对喜树碱中不稳定的内酯环结构起到了良好的保护作用。

通过化学功能化的 β -CD超分子聚合物有着巨大的开发潜力,特别是在基因传递方面。人们采取多种手段来促进 β -CD超分子聚合物和遗传物质之间的相互作用,如共价连接、自组装技术、超分子连接等,最终目的都是希望获得有效的基因传递和治疗效果。有研究表明, β -CD超分子聚合物载体可提高基因传递的效率^[20]。Kim C等^[21]合成了以 β -CD修饰的树状大分子多成分药物传递载体,用来同时运载小干扰RNA(SiRNA)和抗肿瘤药物,以期达到协同治疗的效果。其中,阳离子的聚合物骨架可与负电性的SiRNA相结合,而 β -CD的作用主要是促进载体与药物的络合和抗肿瘤药物在细胞内的摄取。

1.7 靶向给药

靶向药物传递在实际应用中会遇到很多问题,其中之一就是在未达到特定的器官或组织之前就在体内环境中被分解。将 β -CD制备成包合物达到靶向药物传递可克服这种不利因素。 β -CD在胃肠道内几乎不会被水解,仅在结肠菌群的作用下发酵降解成葡萄糖或麦芽糖。利用这种生物属性,可将 β -CD与药物结合制成前药,达到结肠靶向释药的目的。Kishore G等^[22]利用这一性质成功研制了吡嗪酮与 β -CD的包合物结肠靶向片,并且通过调整包合物与其他辅料的比例,使吡嗪酮在结肠部位获得了很好的溶出度效果。

Kaur N等^[23]将异维甲酸与HP- β -CD的包合物与脂质体技术结合,研究双重载体对异维甲酸皮肤靶向作用的影响。体外透皮实验和皮肤毒性研究结果表明,双重载体中异维甲酸的透皮速度是原料药溶液15~21倍,皮肤刺激性相对于原料药溶液也明显降低。说明与CD联合的双重载体技术在皮肤给药方面具有很大的发展潜力,可延长药物释放,降低光降解作用和皮肤刺激性,提高局部给药效率。

为了达到最佳的治疗效果并减少不良反应,学者们在不断研制抗肿瘤药的主动或被动靶向制剂,并尝试将药物包载于各种功能化载体中来实现靶向治疗的目的。Okamatsu A等^[24]合成了叶酸修饰的 β -CD,并将其作为阿霉素的肿瘤靶向载体。研究发现,新型 β -CD载体能提高细胞对阿霉素的摄取率。另外,其他一些抗肿瘤药如长春花碱和紫杉醇与叶酸修饰的 β -CD结合后,其抗肿瘤活性在体外细胞实验中也得到了一定程度的提高。

2 应用前景

近年来,将 β -CD分子与脂质体^[25]、微球、纳米粒等新型药物载体相结合而设计出的功能强大的药物载体正在不断涌现,这些新型多重载体弥补了它们各自的缺点和不足,应用价值也越来越受到关注。Ozeki T等^[25]利用麦芽糖- β -CD制备的一种难溶性药物的微球吸入制剂,获得了在2 min内药物完全溶出的理想效果,麦芽糖- β -CD与药物的微球制剂在大鼠体内的相对生物利用度是原料药微球制剂的15倍。Mei X等^[26]先以 β -CD修饰中空介孔二氧化硅纳米粒,再在 β -CD上连接含有偶氮苯结构的双亲聚合物,利用这样的纳米复合物载体载药,获得了光敏释放的特性。以上这些研究在充分发挥 β -CD性质的同时紧密结合相关制剂新技术,不仅理论基础扎实,而且拥

有广阔的应用前景。

3 结语

β -CD及其衍生物作为一系列功能强大的药物辅料,在医药工业中的应用范围涉及了如片剂、注射剂、喷鼻剂、滴眼剂、透皮制剂等几乎所有的常用剂型。大量的体内、外试验结果证明了 β -CD在改善药物传递方面发挥的重要作用。通过化学功能化、分子聚合、共价结合等作用研制的性质多样的 β -CD药物传递系统,明显地改善了药物分子的不良性质,扩展了药物的给药途径,提高了药物的传递效率。

参考文献

- [1] Loftsson T, Jarho P, Masson M, et al. Cyclodextrins in drug delivery[J]. *Expert Opin Drug Del*, 2005, 2(2): 335.
- [2] Loftsson T, Duchene D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications[J]. *Int J Pharm*, 2007, 329(1/2): 1.
- [3] Zheng Y, Haworth IS, Zuo Z, et al. Physicochemical and structural characterization of quercetin- β -cyclodextrin complexes[J]. *J Pharm Sci*, 2005, 94(5): 1 079.
- [4] Kou W, Cai C, Xu S, et al. In vitro and in vivo evaluation of novel immediate release carbamazepine tablets: complexation with hydroxypropyl- β -cyclodextrin in the presence of HPMC[J]. *Int J Pharm*, 2011, 409(1/2): 75.
- [5] Zoellera T, Dressmana JB, Kleinb S. Application of a ternary HP- β -CD-complex approach to improve the dissolution performance of a poorly soluble weak acid under bio-relevant conditions[J]. *Int J Pharm*, 2012, 430(1/2): 176.
- [6] Uekama K, Fujinaga T, Hirayama F, et al. Improvement of the oral bioavailability of digitalis glycosides by cyclodextrin complexation[J]. *J Pharm Sci*, 1983, 72(11): 1 338.
- [7] Shulman M, Cohen M, Soto-Gutierrez A, et al. Enhancement of naringenin bioavailability by complexation with hydroxypropyl- β -cyclodextrin[J]. *Plos One*, 2011, 6(4): e18 033.
- [8] Ueda H, Ou D, Endo T, et al. Evaluation of a sulfobutyl ether β -cyclodextrin as a solubilizing/stabilizing agent for several drugs[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1998, 24(9): 863.
- [9] Zhang H, Chen M, He Z, et al. Molecular modeling-based inclusion mechanism and stability studies of doxycycline and hydroxypropyl- β -cyclodextrin complex for ophthalmic delivery[J]. *Aaps Pharmscitech*, 2013, 14(1): 1.
- [10] Uekama K, Hirayama F, Irie T. Cyclodextrin drug carrier systems[J]. *Chem Rev*, 1998, 98(5): 2 045.
- [11] Nicolazzi C, Abdou S, Collomb J, et al. Effect of the complexation with cyclodextrins on the in vitro antiviral activity of ganciclovir against human cytomegalovirus[J]. *Bio-organ Med Chem*, 2001, 9(2): 275.
- [12] Mady FM, Abou-Taleb AE, Khaled KA, et al. Enhancement of the aqueous solubility and masking the bitter taste of famotidine using drug/SBE- β -CyD/povidone K30 complexation approach[J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(10): 4 285.
- [13] El Assassy AE, Amin MM, Abdelbary AA. Immediate release three-layered chewing gum tablets of fenopfen calcium: preparation, optimization and bioavailability studies in healthy human volunteers[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2012, 38(5): 603.

阿尔茨海默病的发病机制及治疗药物研究进展

应侠^{1*}, 吴振², 雷严¹, 王立强^{1#} (1. 华侨大学生物医学学院, 福建泉州 362021; 2. 厦门大学药学院, 福建厦门 361005)

中图分类号 R971 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)33-3152-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.33.26

摘要 目的: 为阿尔茨海默病治疗药物的研究提供参考。方法: 以“阿尔茨海默病”“胆碱能神经元假说”“ β -淀粉样蛋白”“阿尔茨海默病发病机制”“阿尔茨海默病治疗药物”等为关键词, 查阅2007—2013年中国知网、PubMed等数据库文献, 综述阿尔茨海默病的发病机制及治疗药物研究进展。结果与结论: 阿尔茨海默病的发病机制尚未完全研究透彻, 仅存在多种假说, 包括胆碱能神经元假说、 β -淀粉样蛋白毒性假说、Tau蛋白假说、胰岛素假说、自由基损伤假说等。目前, 阿尔茨海默病的治疗药物基本上都是依据上述假说而展开研究的, 已进入临床使用的治疗药物和极大部分处于研究阶段的治疗药物都只能减缓阿尔茨海默病发病进程, 还没有可逆转疾病进程的药物研究成功。深入研究阿尔茨海默病的发病机制, 从而研究出可逆转阿尔茨海默病进程的药物是攻克阿尔茨海默病的关键。

关键词 阿尔茨海默病; 发病机制; 治疗药物; 假说

阿尔茨海默病(AD)是在1906年首次由德国精神病学家和神经病学家Alzheimer Alois发现, 并以其名字命名的老年痴呆, 是一种慢性神经退行性疾病。AD的主要临床表现为记忆力逐渐减退、认知功能发生障碍、行为异常和社交障碍等。目前的研究表明, AD患者的主要病理学特征是 β -淀粉样蛋白(A β)聚集成老年斑, 细胞内Tau蛋白异常聚集形成神经纤维

缠结(NFT)和神经元死亡。近年来, 针对AD的发病机制, 在早期的胆碱能神经元假说、A β 毒性假说和Tau蛋白假说等基础上, 研究相对较少的炎症假说、胰岛素假说、氧化不平衡假说和基因突变假说也越来越受关注。同时, 新型AD治疗药物研究也逐步向逆转疾病进程的药物研究目标迈进。本文以“阿尔茨海默病”“胆碱能神经元假说”“ β -淀粉样蛋白”“阿尔茨

- [14] Corti G, Cirri M, Maestrelli F, *et al.* Sustained-release matrix tablets of metformin hydrochloride in combination with triacetyl- β -cyclodextrin[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 68(2):303.
- [15] Sotthivirat S, Haslam J, Stella V. Evaluation of various properties of alternative salt forms of sulfobutylether- β -cyclodextrin, (SBE)7M- β -CD[J]. *Int J Pharm*, 2007, 330(1/2):73.
- [16] Sotthivirat S, Haslam JL, Lee PI, *et al.* Release mechanisms of a sparingly water-soluble drug from controlled porosity-osmotic pump pellets using sulfobutylether- β -cyclodextrin as both a solubilizing and osmotic agent[J]. *J Pharm Sci*, 2009, 98(6):1992.
- [17] Wang QF, Li SM, Zhang YY, *et al.* Modulating drug loading and release profile of β -cyclodextrin polymers by means of cross-linked degree[J]. *Acta Pharm Sin*, 2011, 46(2):221.
- [18] Chen Y, Liu Y. Cyclodextrin-based bioactive supramolecular assemblies[J]. *Chem Soc Rev*, 2010, 39(2):495.
- [19] Swaminathan S, Pastoro L, Serpe L, *et al.* Cyclodextrin-based nanospheres encapsulating camptothecin: physicochemical characterization, stability and cytotoxicity[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 74(2):193.
- [20] Mellet CO, Fernández JMG, Benito JM. Cyclodextrin-based gene delivery systems[J]. *Chem Soc Rev*, 2011, 40(3):1586.
- [21] Kim C, Shah BP, Subramaniam P, *et al.* Synergistic induction of apoptosis in brain cancer cells by targeted codelivery of siRNA and anticancer drugs[J]. *Mol Pharm*, 2011, 8(5):1955.
- [22] Kishore G, Shyale S, Srikanth K, *et al.* Development and evaluation of colon targeted tablets of praziquantel and its β -cyclodextrin complex to treat schistosomiasis[J]. *J Pharm Sci Tech*, 2010, 2(8):269.
- [23] Kaur N, Puri R, Jain SK. Drug-cyclodextrin-vesicles dual carrier approach for skin targeting of anti-acne agent[J]. *Aaps Pharmscitech*, 2010, 11(2):528.
- [24] Okamoto A, Motoyama K, Onodera R, *et al.* Folate-appended β -cyclodextrin as a promising tumor targeting carrier for antitumor drugs in vitro and in vivo[J]. *Bioconjugate Chem*, 2013, 24(4):724.
- [25] Ozeki T, Kano Y, Takahashi N, *et al.* Improved bioavailability of a water-insoluble drug by inhalation of drug-containing maltosyl- β -cyclodextrin microspheres using a four-fluid nozzle spray drier[J]. *Aaps Pharmscitech*, 2012, 13(4):1130.
- [26] Mei X, Yang S, Chen D, *et al.* Light-triggered reversible assemblies of azobenzene-containing amphiphilic copolymer with β -cyclodextrin-modified hollow mesoporous silica nanoparticles for controlled drug release[J]. *Chem Commun*, 2012, 48(80):10010.

(收稿日期:2013-11-14 修回日期:2013-12-06)

* 硕士研究生。研究方向: 药物制剂和新药研发。电话: 0595-22690757。E-mail: 939469101@qq.com

通信作者: 教授, 主任药师。研究方向: 药物制剂和新药研发。电话: 0595-22690516。E-mail: wlq1599@163.com