文章编号:1674-2869(2026)02-0133-0140-09

环糊精在制药技术中的应用

陈思雨,刘 慧*
武汉工程大学化工与制药学院,湖北 武汉 430205

摘 要:一些候选药物水溶性差导致生物利用度低,成为新药研发的障碍。本综述首先描述了环糊精从天然产物中纯化和分离的过程,由于其安全性高被广泛用于制药工业。其次介绍了环糊精内部疏水外部亲水的独特结构,可以通过主客体相互作用与难溶性药物形成包合物,在不改变分子结构的情况下改善药物的稳定性、溶解度和生物利用度。然后,针对药物的不同属性,讨论了环糊精包合物的制备方法、适用范围及其优缺点。最后总结了环糊精在制药领域方面的最新应用案例,及其药代动力学和毒理学数据。

关键词:环糊精;包合物;溶解度;稳定性;主客体作用
中图分类号:R944 **文献标志码**:A **DOI**:10.19843/j.cnki.CN42-1779/TQ.202409012

Application of cyclodextrins in pharmaceutical technology

CHEN Siyu, *LIU Hui**
School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China

Abstract: Poor aqueous solubility of many drug candidates leads to low bioavailability, which is an obstacle to the development of new drugs. In this review, firstly, the purification and isolation of cyclodextrins from natural products were described. Due to their high safety, cyclodextrins are widely applied in the pharmaceutical industry. Secondly, the unique structure of cyclodextrins was described, which featured a hydrophobic interior and hydrophilic exterior. Inclusion complexes could be formed between cyclodextrins and insoluble guests through host-guest interactions, resulting in improved stability, solubility and bioavailability for the guests with unchanged molecular structures. In addition, various preparation methods were discussed according to the properties of drugs, highlighting their respective scopes, advantages and limitations. Lastly, the latest applications of cyclodextrins in the pharmaceutical field were summarized, along with their pharmacokinetic and toxicology data.

Keywords: cyclodextrin; inclusion complex; solubility; stability; host-guest interaction

通常,为了筛选最佳的候选药物进行开发,需要全面研究化合物的溶解度、化学和物理稳定性、吸湿性和热力学等性质,并综合考虑其他重要参数(如药理学或药代动力学)。Amidon等[1]提出的生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system,BCS)是制药领域的一个重要工具,该系统根据药物的水溶性和肠道渗透性将药物分为4类:Ⅰ类是高溶解性-高渗透性药物,Ⅱ类是低溶解性-高渗透性药物,Ⅲ类是高溶解性-低渗透性药物,Ⅳ类是低溶解性-低渗透性药物。由于水溶性差(BCS的Ⅱ类和Ⅳ类药物)导致口服生物利用度低,使药物开发难度加大。根据文献统计,高达75%的候选药物溶解度低,约占40%的上市药物溶解性差[2-3]。水溶性差的药物口服生物利用度低且不稳定,因此治疗效果也有差异。目前,提高药物溶解度的方法包括:(1)调节pH和制

收稿日期:2024-09-13
基金项目:武汉工程大学研究生教育创新基金(CX2023032)
作者简介:陈思雨,硕士研究生。Email:2813177270@qq.com
***通信作者**:刘 慧,博士,副教授。Email:huiliu@wit.edu.cn
引文格式:陈思雨,刘慧.环糊精在制药技术中的应用[J].武汉工程大学学报,2026,48(2):140-148.

备药物的各种形式盐；(2)共溶解和加入表面活性剂；(3)制备药物的无定形形式、固体分散体和共晶；(4)减小药物颗粒和纳米化；(5)固体脂质纳米粒；(6)脂质体和前脂质体；(7)微乳液和自乳化药物递送系统；(8)环糊精(cyclodextrin，CD)包合物。一些传统方法可能会受到储存过程中的物理不稳定性因素或难以去除有毒有机溶剂的限制[4]，而与环糊精形成包合物是提高溶解度和溶出率的一种极有前景的方法。

CD是通过α-1, 4-糖苷键连接的6个或多个D-(+)-葡萄吡喃糖单元形成的环状寡糖。其具有独特的结构，内部为可以包裹分子的疏水空腔，外部则是亲水表面，通过主客体相互作用与难溶性客体分子形成包合物，从而在不改变分子结构的情况下改善药物的溶解度和生物利用度。这一特性使得CD成为重要的有机化合物，能够制备更易溶、更稳定的非共价键主客体体系。因此，被广泛应用于制药、化妆品、化学、食品、纺织、农业和环境等领域。此外，CD包合物不仅能提高药物的化学稳定性，还能减少副作用(例如对胃或眼部刺激)，减少或消除不愉快的味道和气味，防止药物间相互作用，并将液体药物转化为粉末形态[5]。这些用途使得CD潜力巨大，可用作口服、肠外、皮肤、眼部、颊部和舌下、直肠、鼻腔和肺部等给药系统的辅料[6]。

本文描综述了CD及其衍生物的发展历史和结构类型，介绍了CD作为主体与难溶性药物分子结合形成包合物的过程及常见的制备方法，汇总了其在制药领域方面的最新研究进展及应用。

1　CD的发展历史

Villiers[7]报道了第1个CD化合物，并用淀粉样芽孢杆菌酶分解马铃薯淀粉得到少量结晶物，因其具有与纤维素相似的抗酸性且不具有还原性，故而被命名为纤维素。20世纪初，Schardinger[8]描述了纤维素、糊精A和B的制备、分离和纯化。对这些结晶糊精的基本性质的研究表明，该物质为“环状多糖”。20世纪40年代末，Cramer[9]描述了这类化合物的结构并用“环糊精”一词来定义其特性，还研究了天然CD(即α-CD、β-CD和γ-CD)的纯化和分离方法，并对客体/CD包合物的固体和溶液状态进行了大量研究。

自从第1个前列腺素/CD包合药物E2/β-CD(Prostarmon ETM舌下片)于1976年在日本上市[10]，CD被广泛用于制药工业。12年后，欧洲第1种基于CD的药物产品吡罗昔康/β-CD(Brexin®片)上市。1997年，美国批准了伊曲康唑/羟丙基-β-环糊精口服溶液(Sporanox®)上市[11-12]。在这些药物产品中，CD作为主体，增加水溶性差药物的溶解性，从而提高其生物利用度和稳定性。

2　CD及其衍生物

CD由1个环状或截锥状的大环和1个可容纳客体分子的疏水空腔组成。羟基暴露在被截断的锥体的相对边缘。葡萄糖分子的一级6-羟基位于较窄的边缘，二级2-和3-羟基位于较宽的边缘[13](图1)。

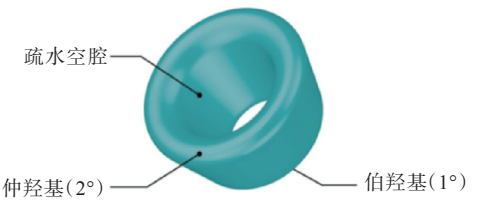

图1　CD的结构示意图

Fig. 1　Structure of cyclodextrin

β-CD是应用最广泛的CD，在医药和制药行业中占有重要地位。其受欢迎程度可归因于空腔尺寸，适合分子量为200~800 g/mol的常见药物，生产方法简单，纯品易得，药物包合效率高，价格低廉，且能够提高药物的生物利用度并降低其毒性[14]。尽管与α-CD和γ-CD相比存在一些缺点，例如水溶性较低，但β-CD约占所有生产和消费CD的90%[15]。另外，由于其对胆固醇的高亲和力，它具有一定的肾毒性[16]。

天然CD在水中的溶解度有限，因此化学家设计出包合能力更强的衍生物，以拓展和改善天然CD的物理化学性质。用环氧丙烷和天然CD(α-CD、β-CD、γ-CD)反应可生成羟丙基CD(例如，HP-β-CD、HP-γ-CD)；和碘甲烷反应可生成随机甲基化的CD(例如，RM-β-CD)；与4-丁烷磺内酯反应可生成磺丁基醚CD(例如，SBE-β-CD)，见表1。取代基的结构、每个CD分子中的取代基数量以及取代基在CD分子中的位置都会影响CD衍生物的物理化学性质，例如包合能力或水溶性。目前CD衍生物的实际数量约为11 000种[17]。

天然CD的替代品可以是羟丙基-β-CD(HP-β-CD)，由于具有比β-CD更好的包合能力、水溶性和更低的毒性[18]，是最受欢迎和广泛使用的CD衍生物之一。此外，HP-β-CD是第一个获得FDA批准的CD衍生物，广泛应用于包括制药在内的多个领域[19]。

表1 β-CD及其衍生物的特性

Table 1 Characteristic of β-CD and its derivatives

CD性状	β-CD	HP-β-CD	RM-β-CD	SBE-β-CD
分子式	$[C_6H_{10}O_5]_7$	$C_{63}H_{112}O_{42}$	$C_{54}H_{94}O_{35}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$
分子量/(g/mol)	1 132	1 400	1 312	2 163
室温下水中溶解度/(mg/mL)	18.4	> 600	> 500	> 500
氢键供体数	21	21	9	21
氢键受体数	35	42	35	35

3 CD作为药用辅料的功能

3.1 药物生物利用度的提高

CD可通过增加药物的溶解度提高药物的生物利用度,从而使药物可在生物膜表面吸收。阿苯达唑是治疗蠕虫、寄生虫和结直肠癌细胞的高效药物,但由于其水溶性差(0.02 mg/L),治疗效果有限。据报道,CD与阿苯达唑的包合物可提高溶解度和药代动力学。与Me-β-CD包合后,水溶性增加了150 000倍,最终提高了生物利用度[20]。Einafshar等[21]将姜黄素与磁性氧化石墨烯和叶酸一起包合在CD中,可提高姜黄素的生物利用度和对前列腺癌的治疗效果。Yardy等[22]通过将氯雷他定与CD结合制备了口腔薄膜,实现快速递送药物。氯雷他定是一种抗组胺药和BCS II类药物,经过肝脏首过代谢,包合物表现出高溶解度,从而具有更高的生物利用度。方世通等[23]通过β-CD包合抗结核杂合药物乙酰水杨酸-异烟肼(acetylsalicylicacid-isoniazid, ASA-INH),得到的包合物具有更强的抗耐药性和杀菌活性。

3.2 药物稳定性的增加

药物分子被封装在CD的疏水腔内,可防止不稳定分子发生各种降解,并延长药物的保质期。藏红花中的活性成分藏红花素具有多种药理作用,包括免疫调节活性和抗肿瘤活性,但临床应用受到低稳定性和溶解度的限制。Liu等[24]报道了反式藏红花素与CD的包合物,可显著改善热、光和潮湿条件下的储存有效期。大麻素因其亲脂性和不稳定性导致生物利用度低,Park等[25]通过与不同类型的CD形成包合物提高大麻素的溶解度和稳定性,还能改善大麻素的物理化学和生物学特性。大量文章报道了有关CD包合物改善光稳定性、物理稳定性、延长保质期和防止药物分子水解的作用。

3.3 药物释放的控制

天然CD无法控制药物释放,但经过改良诸如酰化或乙基化后CD具有低水溶性,可作为水溶性药物的延长释放载体。Naeem等[26]制备了芦丁和HP-β-CD的包合物,并与黄原胶基水凝胶混合,该系统能以可控方式释放芦丁。Verza等[27]将四环素-CD包合物负载在聚丙烯酸和聚赖氨酸薄膜上,并涂覆在钛经皮植入装置上。该装置能够在长达15 d都以可控方式释放药物。Yasmin等[28]研究得到β-CD-聚甲基丙烯酸酯水凝胶,其表现出显著的pH敏感性,可在碱性条件下释放药物,而在酸性条件下减少药物释放。总体而言,基于CD的体系可以与各种治疗系统形成包合物并以可控方式释放。

3.4 药物味道的掩盖

掩盖药物的不良味道是儿科药物的一个重要问题。在儿科药物制剂的掩味方面,CD是首选。HP-β-CD和SBE-β-CD等CD衍生物已获得监管部门批准用于制剂。除此之外,天然化合物α-CD和β-CD也被广泛用于掩味。Guo等[29]曾用电子味觉系统定量测量CD对13种模型药物的掩味实验,探讨药物与HP-β-CD之间主客体动力学效应的影响。

4 CD包合物

4.1 研究方法——相溶解度法

相溶解度法是研究包合物最广泛使用的方法之一,由Higuchi和Connors开发。该方法描述了增溶剂对药物溶解度的影响,如图2所示。相溶解度曲线分为A型(可溶性包合物)和B型(难溶性包合物)。B型又细分为另外两类:B_S(溶解度有限的包合物)和B_I(不溶性包合物)。A型又分为3个亚型:A_L(药物溶解度呈线性增加)、A_P(溶解度呈正偏差)和A_N(溶解度呈负偏差)。由于β-CD在水中的溶解度较差,因此通常将其归类为B型,而HP-β-CD等CD衍生物则为A型,即可形成水溶性包合物[30]。

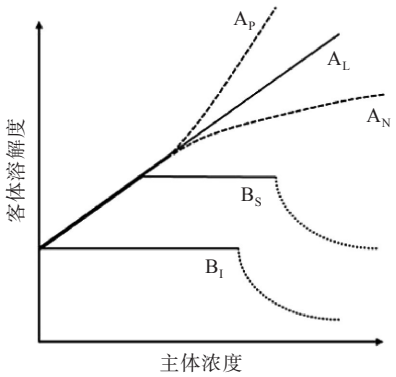

图2　据 Higuchi 和 Connors 对药物/CD包合物的相溶解度分类

Fig. 2　Phase-solubility classification of drug/cyclodextrin complexes according to Higuchi and Connors

4.2　包合物的形成机制

包合物形成的主要驱动力是疏水作用、范德华力、氢键和静电作用。CD-客体包合物中常见的非共价相互作用是氢键。Mokhtar等[31]研究了咪唑烟酸和2-羟丙基-β/γ-CD的包合，证明这些包合物的稳定性来源于CD和客体之间的强氢键作用。

主客体包合是一种动态平衡，其常数取决于主体和客体之间的包合程度、表面原子以及两者之间的特定局部作用。水通常是形成包合物的首选溶剂，此外，包合物也可以在共溶剂体系或非水溶剂中获得，还能在固态下形成。

4.3　制备包合物的方法

制备包合物的方法有很多种，不同药物的包合物制备需要对方法进行选择和优化，以达到最佳性能。事实上，包合物的制备方法对药物的理化性质也有很大的影响。Rudrangi等[32]采用多种方法制备了吲哚美辛与Me-β-CD包合物，当采用超临界二氧化碳制备时，药物溶出度得到了最大的改善。为验证包合物的形成，可以根据客体物理化学性质的变化采取不同的表征技术。

4.3.1　*共沉淀法*　共沉淀法是实验室中比较常用的方法。该方法可以得到结晶性和高纯度的包合物。用最少量的有机溶剂将客体溶解，然后加入CD水溶液中。如果客体能够耐受更高的温度，加热可以溶解更多的CD。所得的复杂沉淀物经过滤或离心后，用少量水或其他有机溶剂洗涤。

4.3.2　*冷冻干燥*　客体和CD的混合物先在水中或助溶剂中溶解。一开始，温度低于水的三相点，溶液被冻结；减压条件下，通过升华去除溶剂。因为能够减少客体的损失，这种条件对于挥发性强的化合物特别有用，而且，该方法适用于热敏性物质。

4.3.3　*研磨法*　用少量的水先制备CD糊状物。再将客体（不含溶剂或少量乙醇）缓慢加入制备好的糊状物中，充分研磨。溶剂蒸发后形成的包合物将以粉末形式呈现。实验室通常使用研钵进行研磨；大规模生产时，研磨机或其他设备必不可少。制备糊状物所需的水量和时间取决于客体[33]。

4.3.4　*喷雾干燥*　喷雾干燥是药物制备中经常使用的方法，从溶液形成干粉。在室温下将CD溶解或悬浮在水中并剧烈搅拌。通常将一份CD与十份水混合，然后缓慢添加客体或溶解在溶剂中的客体。由于过大的颗粒会堵塞雾化器或喷嘴，因此必须仔细监控沉淀过程。当存在挥发性客体时，需要优化干燥条件以减少损失。因此，该方法不适用于极易挥发和热不稳定的客体。然而，喷雾干燥仍然是溶液条件下制备包合物的主要方法之一，该方法的主要限制是产量低[34]。

4.3.5　*超临界流体*　超临界流体正成为制备药物与环糊精包合物的一种新颖而有效的方法。该方法中，二氧化碳被用作反溶剂。将药物和CD溶解在适当的溶剂中，然后在超临界条件下将溶液喷入压力容器中。溶液作为载体扩散到反溶剂中，混合物过饱和，溶质沉淀，而溶剂随着超临界流体而流走。由于二氧化碳的临界压力和温度低，是无害、不易燃、低成本且易从包合物中去除的超临界流体[35-36]。

5　CD在制药领域的最新进展

5.1　CD与纳米技术

纳米技术在抗菌、抗肿瘤、酶响应等诸多领域的优良性能引起了人们的广泛兴趣[37]。纳米系统因其高细胞摄取、可控药物释放和靶向药物递送的优势而在现代药物递送系统中广受欢迎。基于CD的包合物药物递送系统增强了药物水溶性并改变了亲脂性药物的生物分布和药代动力学。基于CD的超分子化学方法已经以纳米粒子、纳米囊泡、纳米颗粒、纳米胶束、超分子自组装和纳米海绵的形式应用于制药技术。

5.1.1　*基于CD的超分子纳米粒子*　超分子纳米粒子通过静电作用、主-客体包合作用及其他相互作用结合形成纳米颗粒。CD是纳米粒子合成中研究最广泛的结构之一。Das等[38]将聚酰胺和聚乙烯醇通过氢键形成共聚物，进一步利用主客体作用与β-CD结合形成大分子组装体，得到的超分子纳米颗粒的抗菌活性增强。GRAÑA SUÁREZ等[39]通过β-CD和对叔丁基苯基之间的多价相互作用制备超分子纳米粒子。粒子的大小和稳定性

是由超分子主客体的相互作用控制的，这些颗粒可用于药物递送和生物成像。Namgung等[40]利用聚CD和聚紫杉醇(paclitaxel，PTX)之间的超分子纳米组装体制备纳米粒子，该纳米粒子在小鼠模型中显示了生物可降解性和显著提高的抗肿瘤活性(图3)。目前，构建生物相容性酶响应性的纳米材料一般用α-淀粉酶降解CD中的葡萄糖键[41]。基于CD的纳米颗粒药物递送系统正在引起研究人员的极大兴趣。

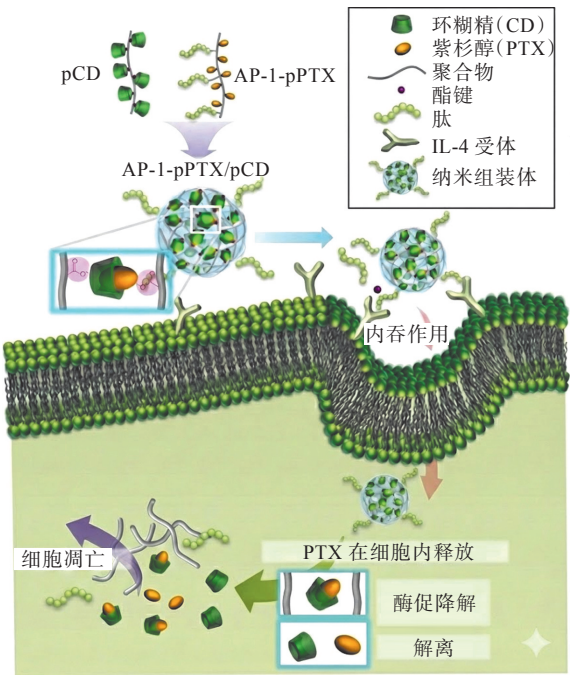

图3 纳米组装介导的PTX递送的示意图

Fig. 3 Nano-assembly-mediated PTX delivery

5.1.2 基于CD的胶束 胶束是另一种基于CD的纳米载体，已用于药物递送。因其生物相容性，对生物活性药物的保护、选择性和在肿瘤组织中的高积累而受到广泛关注。基于CD的纳米胶束是一种有效的化疗方式，可提高化疗药物溶解度，降低其毒性，并防止其在外部环境下分解。Xiao等[42]报道了一种光控超分子微胶囊，该胶囊将羧甲基葡聚糖接枝α-CD(CMD-g-α-CD)和聚丙烯酸胺基十二烷对偶氮苯氨基琥珀酸(PAA-C_{12}-Azo)层层组装在$CaCO_3$颗粒上，以α-CD-罗丹明B(α-CD-RhB)为模型药物，通过主客体相互作用负载于PAA-C_{12}-Azo层上，用乙二胺四乙酸除去$CaCO_3$颗粒后，得到载有α-CD-RhB的中空微胶囊(图4)。这种胶囊在紫外线下会分解，可用作药物的控释载体。Wang等[43]报道了通过ATRP和点击反应制备的一种具有Y型ABC杂臂的以CD为核的星型聚合物，在水溶液中为单分子胶束，该系统对尼罗红、塞来昔布和酮洛芬表现出较高的包封率以及pH响应释放。基于CD的胶束可以成为治疗癌症和其他需要在外部刺激下控制释放的疾病的重要载体。

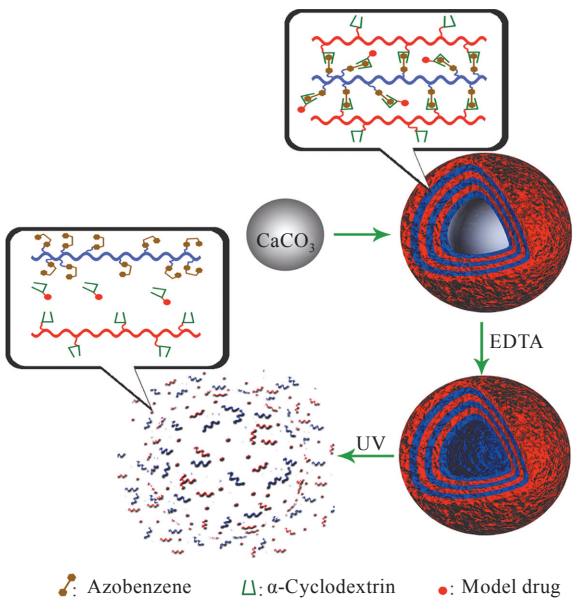

图4 (PAAC$_{12}$-Azo)/(CMD-g-α-CD&α-CD修饰结构)中空微胶囊的制备及降解过程

Fig. 4 Fabrication and degradation processes of (PAAC$_{12}$-Azo)/(CMD-g-α-CD&α-CD modified drug) hollow microcapsules

5.1.3 基于CD的囊泡 囊泡是由两亲性聚合物自组装而成的聚合物双层结构。由于亲水性储层大和聚合物膜厚，可以同时包封亲水性和疏水性药物。Vico等[44]报道了两亲性β-CD双层囊泡的制备方法，其通过主客体相互作用将麦芽糖和乳糖金刚烷链修饰到囊泡的疏水尾部。Jin等[45]还研究了β-CD和腺苷酸之间的主客体作用制备囊泡聚集体。Pourjavadi等[46]制备并表征了一种由聚苯乙烯骨架和超支化聚甘油组成的超分子线性树枝状共聚物。作为主链的聚甘油中加入的β-CD，与作为客体的聚苯乙烯芳香环之间的主客体作用导致超分子线性树枝状共聚物的形成，并在水溶液中形成囊泡，所得囊泡能够将紫杉醇封装在结构中，从而使药物负载能力增加，且在酸性条件下释放率提高。Yang等[47]报道了基于主客体的线性超分子囊泡，可同时递送DNA和Dox(图5)，通过调节环境pH来控制囊泡的药物释放模式，且纳米囊泡可以将DNA有效递送到细胞中。目前为止，研究人员已经报道了多种基于CD的载体用于药物递送。

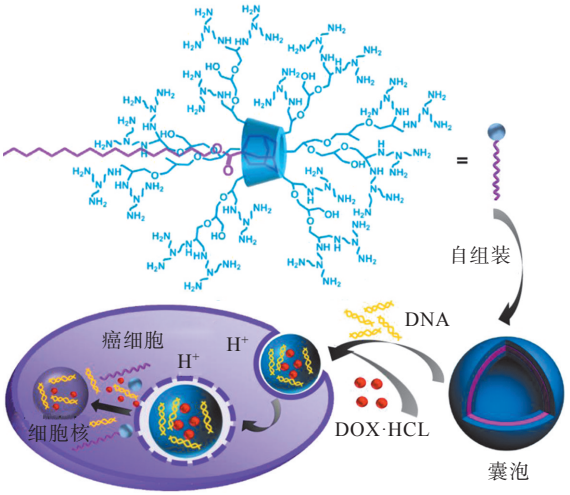

图5　AD-C_{18}与CDHPG-TAEA间的主客体作用驱动纳米囊泡自工程化用于基因传递和药物包封示意图

Fig. 5　Nanovesicle self-engineering driven by host-guest interaction between AD-C_{18} and CDHPG-TAEA for gene delivery and drug encapsulation

5.1.4　基于CD的纳米海绵　近年来，基于CD的纳米海绵在药物递送中的重要性逐渐提高。基于的CD纳米海绵（nanosponge，NSP）是一种三维交联的纳米网状聚合物，是另一种有效的药物递送系统。作为高度交联聚合物，兼具微孔性和大腔体，在小分子和大分子药物的递送方面都具有很高的应用潜力。高负载效率和固有的CD特性使其成为最大限度吸收和包封各种分子（包括蛋白质、酶、疫苗、抗体和大分子）的选择。Swaminathan等[48]以牛血清白蛋白等大分子为模型蛋白，评估各种β-CD-NSP的包封能力。此外，Trotta等[49]研究发现NSP使伊曲康唑的溶解度提高了27倍以上，而且Ansari等[50]还报道了NSP表现出与抗癌药物紫杉醇的良好包合能力。总而言之，CD-NSP可以成为各种分子的强效药物递送载体。

5.2　CD的ADME及毒理学

CD对从非还原端水解淀粉的β-淀粉酶具有抗性，但会被从碳水化合物链内水解淀粉的α-淀粉酶缓慢水解。唾液和胆汁以及其他体液（如泪液）中存在的人类α-淀粉酶很容易水解线性糊精，但CD分子的环状结构和取代基能够阻止这种酶的催化水解。唯一容易被α-淀粉酶水解的CD是未取代的γ-CD[51-52]。取代的γ-CD水解速度要慢得多，包合物的形成进一步阻止了α-淀粉酶水解CD。未被人体α-淀粉酶水解的CD会在胃肠道下部被细菌消化[53]。口服后，γ-CD会在胃肠道中完全消化，而α-CD和β-CD以及CD衍生物主要在结肠中被细菌消化。相较之下，α-CD的消化速度比β-CD慢[54]。

给药后，CD主要以原形通过肾小球滤过随尿液排出（>90%），其余通过其他排泄途径消除，如肝脏代谢和胆汁排泄[5]。HP-β-CD、SBE-β-CD和舒更葡糖的药代动力学已在人体中进行了研究，结果表明主要以原型形式经肾小球滤过排出。HP-β-CD、SBE-β-CD和舒更葡糖的药代动力学非常相似，消除的$t_{½}$范围约为1.6~1.9 h（表2）。药代动力学研究表明，超过90%的肠外给药CD将在约6 h内从体内消除，超过99.9%将在24 h内消除[55-56]。因此，即使服用剂量大，肾功能正常的个体也不会观察到CD的蓄积。

目前用于药品的CD的安全性和毒理学已经进行了审查。表2中所有CD都具有不易通过被动扩散渗透生物膜的特征。目前还没有关于转运体介导的CD通过生物膜渗透的报道，并且CD的口服生物利用度较低。微亲脂性的RM-β-CD在大鼠中的口服生物利用度最高，约为12%[5,57]。由于生物利用度低，α-CD、β-CD和γ-CD及其亲水衍生物在口服时几乎无毒[58]。

表2　市场上销售药品中CD的物理化学和生物特性

Table 2　Some physiochemical and biological properties of CDs in marketed pharmaceutical products

CD类型	S_{water} / (mg/mL)[a]	F_{oral}[b]	$t_{1/2}$[c]
α-CD	130.0	0.020	——
β-CD	18.5	0.006	——
HP-β-CD	> 600.0	≤0.030	1.9
SBE-β-CD	> 500.0	0.020	1.6
RM-β-CD	> 600.0	≤0.100	——
γ-CD	249.0	< 0.001	——
HP-γ-CD	> 500.0	< 0.001	——

注：[a] S_{water}是CD在25 ℃水中的溶解度；[b] F_{oral}是大鼠口服后CD剂量被完整吸收的部分；[c] $t_{1/2}$是人肠外给药后CD的半衰期。

6　结　论

尽管CD早已为人所知，但仍活跃在各种研究中，并已成为制药领域关注的焦点。为了最大限度地发挥药物的功效，CD可与水溶性差的药物联合使用，以改善药物的包封和递送。CD包合物也可能是降低治疗剂量的有效工具，这将提高化疗药物的安全性和治疗效果。CD还可以减少药物不良反应，延长药品的保质期，减少难闻的气味和味道，并改变药物释放-时间曲线，甚至防止药物-药物或药物-辅料相互作用。此外，CD包合物可用作难溶性药物的纳米载体，这是一种非常有前景的方法，尤其在肿瘤学领域。

参考文献

[1] AMIDON G L, LENNERNÄS H, SHAH V P, et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability [J]. Pharmaceutical Research, 1995, 12(3): 413−420.

[2] TAKAGI T, RAMACHANDRAN C, BERMEJO M, et al. A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain, and Japan [J]. Molecular Pharmaceutics, 2006, 3(6): 631−643.

[3] KALEPU S, NEKKANTI V. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects [J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2015, 5(5): 442−453.

[4] VONCINA B, VIVOD V, CHEN W T. Surface modification of PET fibers with the use of β-cyclodextrin [J]. Journal of Applied Polymer Science, 2009, 113(6): 3891−3895.

[5] KURKOV S V, LOFTSSON T. Cyclodextrins [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2013, 453(1): 167−180.

[6] SZEJTLI J. Medicinal applications of cyclodextrins [J]. Medicinal Research Reviews, 1994, 14(3): 353−386.

[7] VILLIERS A. Sur la fermentation de la fécule par l'action du ferment butyrique [J]. Comptes Rendus De L Academie Bulgare Des Sciences, 1891, 112: 536−538.

[8] SCHARDINGER F. Über thermophile Bakterien aus verschiedenen Speisen und Milch: sowie über einige Umsetzungsprodukte derselben in kohlenhydrathaltigen Nährlösungen, darunter krystallisierte Polysaccharide (Dextrine) aus Stärke [J]. Zeitschrift Für Untersuchung der Nahrungs- und Genußmittel, 1903, 6(19): 865−880.

[9] CRAMER F. Einschlussverbindungen[M]. Berlin, Heidelberg: Springer, 1954 .

[10] LOFTSSON T, DUCHÊNE D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2007, 329(1/2): 1−11.

[11] UEKAMA K, HIRAYAMA F, ARIMA H. Recent aspect of cyclodextrin-based drug delivery system [J]. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2006, 56(1): 3−8.

[12] STRICKLEY R G. Solubilizing excipients in oral and injectable formulations [J]. Pharmaceutical Research, 2004, 21(2): 201−230.

[13] MARQUES H M C. A review on cyclodextrin encapsulation of essential oils and volatiles [J]. Flavour and Fragrance Journal, 2010, 25(5): 313−326.

[14] ZHANG L Z, ZHOU J P, ZHANG L N. Structure and properties of β-cyclodextrin/cellulose hydrogels prepared in NaOH/urea aqueous solution [J]. Carbohydrate Polymers, 2013, 94(1): 386−393.

[15] DEMIREL M, YURTDAŞ G, GENÇ L. Inclusion complexes of ketoconazole with beta-cyclodextrin: physicochemical characterization and *in vitro* dissolution behaviour of its vaginal suppositories [J]. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2011, 70(3): 437−445.

[16] PATEL R, PUROHIT N. Physico-chemical characterization and *in vitro* dissolution assessment of clonazepam-cyclodextrins inclusion compounds [J]. AAPS PharmSciTech, 2009, 10(4): 1301−1312.

[17] ŘEZANKA M. Synthesis of substituted cyclodextrins [J]. Environmental Chemistry Letters, 2019, 17(1): 49−63.

[18] DE ARAUJO D R, TSUNEDA S S, CEREDA C M S, et al. Development and pharmacological evaluation of ropivacaine-2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin inclusion complex [J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2008, 33(1): 60−71.

[19] YUAN C, JIN Z Y, XU X M, et al. Preparation and stability of the inclusion complex of astaxanthin with hydroxypropyl-β-cyclodextrin [J]. Food Chemistry, 2008, 109(2): 264−268.

[20] DING Y L, ZHANG Z Y, DING C, et al. The use of cyclodextrin inclusion complexes to increase the solubility and pharmacokinetic profile of albendazole [J]. Molecules, 2023, 28(21): 7295.

[21] EINAFSHAR E, JAVID H, AMIRI H, et al. Curcumin loaded β-cyclodextrin-magnetic graphene oxide nanoparticles decorated with folic acid receptors as a new theranostic agent to improve prostate cancer treatment [J]. Carbohydrate Polymers, 2024, 340: 122328.

[22] YARDY A, ENTZ K, BENNETT D, et al. Incorporation of loratadine-cyclodextrin complexes in oral thin films for rapid drug delivery [J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2024, 113(5): 1220−1227.

[23] 方世通, 祝宏, 金学平, 等. 乙酰水杨酸-异烟肼的包合工艺优化与抗菌活性测试[J]. 武汉工程大学学报, 2022, 44(1): 36−41.

[24] LIU N, XIAO J, ZANG L H, et al. Preparation of trans-crocetin with high solubility, stability, and oral bioavailability by incorporation into three types of cyclodextrins [J]. Pharmaceutics, 2023, 15(12):

2790.

[25] PARK C，ZUO J Y，GIL M C，et al. Investigation of cannabinoid acid/cyclodextrin inclusion complex for improving physicochemical and biological performance [J]. Pharmaceutics，2023，15(11)：2533.

[26] NAEEM A，YU C Q，ZANG Z Z，et al. Synthesis and evaluation of rutin-hydroxypropyl β-cyclodextrin inclusion complexes embedded in xanthan gum-based (HPMC-g-AMPS) hydrogels for oral controlled drug delivery [J]. Antioxidants，2023，12(3)：552.

[27] VERZA B S，van den BEUCKEN J J J P，BRANDT J V，et al. A long-term controlled drug-delivery with anionic beta cyclodextrin complex in layer-by-layer coating for percutaneous implants devices [J]. Carbohydrate Polymers，2021，257：117604.

[28] YASMIN T，MAHMOOD A，FAROOQ M，et al. Development and evaluation of a pH-responsive *Mimosa pudica* seed mucilage/β- cyclodextrin-*co*-poly (methacrylate) hydrogel for controlled drug delivery：*in vitro* and *in vivo* assessment [J]. International Journal of Biological Macromolecules，2024，268：131832.

[29] GUO Z，WU F，SINGH V，et al. Host-guest kinetic interactions between HP-β-cyclodextrin and drugs for prediction of bitter taste masking [J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis，2017，140：232-238.

[30] CHALLA R，AHUJA A，ALI J，et al. Cyclodextrins in drug delivery：an updated review [J]. AAPS PharmSciTech，2005，6(2)：43.

[31] MOKHTAR M S，SULIMAN F O，ELBASHIR A A. Experimental and molecular modeling investigations of inclusion complexes of imazapyr with 2-hydroxypropyl (β/γ) cyclodextrin [J]. Journal of Molecular Liquids，2018，262：504-513.

[32] RUDRANGI S R S，BHOMIA R，TRIVEDI V，et al. Influence of the preparation method on the physicochemical properties of indomethacin and methyl-β-cyclodextrin complexes [J]. International Journal of Pharmaceutics，2015，479(2)：381-390.

[33] GIGLIO V，VIALE M，BERTONE V，et al. Cyclodextrin polymers as nanocarriers for sorafenib [J]. Investigational New Drugs，2018，36(3)：370-379.

[34] PASSOS J J，DE SOUSA F B，MUNDIM I M，et al. Double continuous injection preparation method of cyclodextrin inclusion compounds by spray drying [J]. Chemical Engineering Journal，2013，228：345-351.

[35] CHAROENCHAITRAKOOL M，DEHGHANI F，FOSTER N R. Utilization of supercritical carbon dioxide for complex formation of ibuprofen and methyl-β-cyclodextrin [J]. International Journal of Pharmaceutics，2002，239(1/2)：103-112.

[36] ABBASZADEGAN S，AL-MARZOUQI A H，SALEM A A，et al. Physicochemical characterizations of safranal-β-cyclodextrin inclusion complexes prepared by supercritical carbon dioxide and conventional methods [J]. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry，2015，83(3)：215-226.

[37] 孙宇君，吕中. 季铵盐类聚合物增强纳米抗菌材料性能的研究进展[J]. 武汉工程大学学报，2021，43(1)：12-20.

[38] DAS S，JOSEPH M T，SARKAR D. Hydrogen bonding interpolymer complex formation and study of its host-guest interaction with cyclodextrin and its application as an active delivery vehicle [J]. Langmuir，2013，29(6)：1818-1830.

[39] GRAÑA SUÁREZ L，VERBOOM W，HUSKENS J. Cyclodextrin-based supramolecular nanoparticles stabilized by balancing attractive host-guest and repulsive electrostatic interactions [J]. Chemical Communications，2014，50(55)：7280-7282.

[40] NAMGUNG R，LEE Y M，KIM J，et al. Poly-cyclodextrin and poly-paclitaxel nano-assembly for anticancer therapy [J]. Nature Communications，2014，5：3702.

[41] 何祖政，谢冰倩，刘慧. 基于大环化合物的刺激响应组装体的研究进展[J]. 武汉工程大学学报，2020，42(6)：597-603.

[42] XIAO W，CHEN W H，ZHANG J，et al. Design of a photoswitchable hollow microcapsular drug delivery system by using a supramolecular drug-loading approach [J]. The Journal of Physical Chemistry B，2011，115(46)：13796-13802.

[43] WANG Y，LIU Y Y，LIANG J H，et al. A cyclodextrin-core star copolymer with Y-shaped ABC miktoarms and its unimolecular micelles [J]. RSC Advances，2017，7(19)：11691-11700.

[44] VICO R V，VOSKUHL J，RAVOO B J. Multivalent interaction of cyclodextrin vesicles，carbohydrate guests，and lectins：a kinetic investigation [J]. Langmuir，2011，27(4)：1391-1397.

[45] JIN H B，LIU Y，ZHENG Y L，et al. Cytomimetic large-scale vesicle aggregation and fusion based on host-guest interaction [J]. Langmuir，2012，28(4)：2066-2072.

[46] POURJAVADI A, ADELI M, YAZDI M. Fully supramolecular vesicles as anticancer drug delivery systems [J]. New Journal of Chemistry, 2013, 37(2): 295-298.

[47] YANG B, DONG X, LEI Q, et al. Host-guest interaction-based self-engineering of nano-sized vesicles for co-delivery of genes and anticancer drugs [J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2015, 7(39): 22084-22094.

[48] SWAMINATHAN S, PASTERO L, SERPE L, et al. Cyclodextrin-based nanosponges encapsulating camptothecin: physicochemical characterization, stability and cytotoxicity [J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2010, 74(2): 193-201.

[49] TROTTA F, ZANETTI M, CAVALLI R. Cyclodextrin-based nanosponges as drug carriers [J]. Beilstein Journal of Organic Chemistry, 2012, 8: 2091-2099.

[50] ANSARI K A, TORNE S J, VAVIA P R, et al. Paclitaxel loaded nanosponges: *in-vitro* characterization and cytotoxicity study on MCF-7 cell line culture [J]. Current Drug Delivery, 2011, 8(2): 194-202.

[51] LUMHOLDT L R, HOLM R, JØRGENSEN E B, et al. *In vitro* investigations of α-amylase mediated hydrolysis of cyclodextrins in the presence of ibuprofen, flurbiprofen, or benzo [*a*] pyrene [J]. Carbohydrate Research, 2012, 362: 56-61.

[52] SAOKHAM P, LOFTSSON T. γ-cyclodextrin [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2017, 516(1/2): 278-292.

[53] STELLA V J, HE Q R. Cyclodextrins [J]. Toxicologic Pathology, 2008, 36(1): 30-42.

[54] van OMMEN B, de BIE A T H J, BÄR A. Disposition of ^{14}C-alpha-cyclodextrin in germ-free and conventional rats [J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2004, 39(Suppl 1): 57-66.

[55] HAFNER V, CZOCK D, BURHENNE J, et al. Pharmacokinetics of sulfobutylether-beta-cyclodextrin and voriconazole in patients with end-stage renal failure during treatment with two hemodialysis systems and hemodiafiltration [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2010, 54(6): 2596-2602.

[56] KLEIJN H J, ZOLLINGER D P, VAN DEN HEUVEL M W, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis for sugammadex-mediated reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade [J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2011, 72(3): 415-433.

[57] KURKOV S V, UKHATSKAYA E V, LOFTSSON T. Drug/cyclodextrin: beyond inclusion complexation [J]. Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2011, 69(3): 297-301.

[58] LOFTSSON T. Excipient pharmacokinetics and profiling [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2015, 480(1/2): 48-54.

本文编辑:张 瑞