

吲达帕胺- β -环糊精包合物的制备、物相鉴定及体外释放度研究[△]

宋美佳*, 韩景田, 田宝成[#](滨州医学院药学院, 山东烟台 264003)

中图分类号 R972⁺.4;R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)12-1608-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.12.05

摘要 目的:建立吲达帕胺(IDP)- β -环糊精(β -CD)包合物的含量测定方法并优化其制备工艺,对所制包合物进行物相鉴定及体外释放度考察。方法:采用紫外分光光度法测定IDP- β -CD包合物中IDP的含量;采用溶液-搅拌法制备IDP- β -CD包合物,以包合率为考察指标,采用正交试验优化制备工艺;比较不同干燥法对包合率和载药率的影响;采用红外光谱分析(IR)法和差式扫描量热法(DSC)对IDP- β -CD包合物进行物相鉴定;通过体外释放度试验考察不同干燥法对IDP- β -CD包合物释放行为的影响。结果:IDP的检测质量浓度线性范围为2.0~14.0 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.9997$);定量限、检测限分别为0.204、0.067 $\mu\text{g/mL}$;精密性、稳定性、重复性试验的RSD均小于2%;加样回收率为98.8%~101.8% ($RSD=1.10\%$, $n=6$)。最优制备工艺为 β -CD与IDP摩尔比为3:1,包合时间为3 h,搅拌速度为300 r/min;所得包合物的平均包合率为72.81%。IR和DSC分析结果均显示, IDP与 β -CD通过物理作用形成包合物。经喷雾干燥后, IDP- β -CD包合物的包合率为(60.96 \pm 0.25)%、载药率为(4.18 \pm 0.12)%;经冷冻干燥后,其包合率为(77.31 \pm 0.51)%、载药率为(5.31 \pm 0.27)%。12 h内, IDP原料药、IDP- β -CD包合物(分别经冷冻干燥和喷雾干燥制备)的累积释放度分别为37.2%、42.5%、81.9%;与IDP原料药相比,喷雾干燥所得IDP- β -CD包合物的累积释放度升高更为明显。结论:所建含量测定方法简便、准确;优化的包合物制备工艺稳定、可行,成功制得IDP- β -CD包合物,且喷雾干燥法可获得释放度更高的包合物。

关键词 吲达帕胺; β -环糊精; 包合物; 工艺优化; 物相鉴定; 体外释放

Study on Preparation Phase Identification and Release Rate *in vitro* of Inclusion Compound of Indapamide- β -cyclodextrin Inclusion Compound

SONG Meijia, HAN Jingtian, TIAN Baocheng (College of Pharmacy, Binzhou Medical University, Shandong Yantai 264003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for content determination of indapamide (IDP)- β -cyclodextrin (β -CD) inclusion compound, optimize the preparation technology, carry out phase identification and *in vivo* release study of it. METHODS: UV spectrophotometry was used to determine the content of IDP in IDP- β -CD inclusion compound. IDP- β -CD inclusion compound was prepared by the solution-stirring method and the preparation technology was optimized by the orthogonal experiment using inclusion rate as index. The inclusion rate and drug-loading rate were compared between different drying methods. Phase identification of IDP- β -CD inclusion compound was verified by IR and DSC. The cumulative release rate of inclusion compound was tested by *in vitro* experiment. RESULTS: The linear range of concentration of IDP was 2.0-14.0 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.9997$). The quantitative limit and detection limit were 0.204, 0.067 $\mu\text{g/mL}$, respectively. RSDs of precision, stability and repeatability tests were all less than 2%. The recoveries range was 98.8% -101.8% ($RSD=1.10\%$, $n=6$). The optimum technology conditions were as follows the molar ratio of β -CD to IDP was 3:1, the inclusion time was 3 h, and the stirring speed was 300 r/min. Average inclusion rate of IDP- β -CD inclusion compound was 72.81%. IR and DSC analysis showed that IDP and β -CD formed inclusion compound through physical interaction. After spray drying, the inclusion rate and drug-loading rate of IDP- β -CD inclusion compound were (60.96 \pm 0.25)% and (4.18 \pm 0.12)%. After freeze-drying, the inclusion rate and drug-loading rate of IDP- β -CD inclusion compound were (77.31 \pm 0.51)% and (5.31 \pm 0.27)%. Accumulative release rates of IDP, IDP- β -CD inclusion compound (by freeze-drying and spray drying) were 37.2%, 42.5% and 81.9% within 12 h, respectively. Compared with IDP raw material, accumulative release rate of IDP- β -CD inclusion compound increased significantly after spray drying. CONCLUSIONS: Established method is simple and accurate. The optimal preparation technology of inclusion compound is stable and feasible. IDP- β -CD inclusion compound is prepared successfully. The inclusion compound prepared by spray drying shows higher release rate.

KEYWORDS Indapamide; β -cyclodextrin; Inclusion compound; Technology optimization; Phase identification; *in vitro* release rate

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81703717)

* 硕士研究生。研究方向:药物新剂型与新技术。E-mail: smjmay@163.com

[#] 通信作者:讲师,博士。研究方向:新型口服药物缓控释制剂及纳米递药载体。电话:0535-6913406。E-mail: tianzhongmin2001@163.com

吲达帕胺(Indapamide, IDP)为噻嗪类利尿药(结构见图1),具有利尿和钙拮抗作用,是一种长效降压药,该药在发挥降压作用的同时,对心肌细胞及肾脏也表现出明显的保护作用^[1]。由于IDP在水中溶解度极低,使得其在体内吸收较差、生物利用度较低,因此限制了其相

关制剂的开发和应用^[2-3]。 β -环糊精(β -CD)为常用的包合材料,其水溶性较好且毒性较低,难溶性药物被其包合后,可使药物溶解度得以改善、溶出增加、生物利用度增大^[4-5]。有研究发现, β -CD包合物不仅可以改善药物溶出,还可提高药物稳定性,改善药物的不良臭味^[4-5]。为解决IDP生物利用度低和水溶性差的问题,本研究以 β -CD为包合材料制备了IDP- β -CD包合物,通过正交试验以包合率为指标对方工艺进行了优化,并对经喷雾干燥和冷冻干燥的IDP- β -CD包合物进行了物相鉴定及体外释药考察,旨在为其相关制剂的开发提供参考。

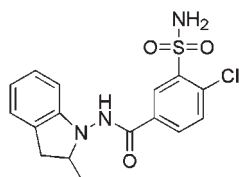


图1 IDP化学结构

Fig 1 Chemical structure of IDP

1 材料

1.1 仪器

TU-1901型双光束紫外-可见分光光计,包括光源、单色器、吸收池、检测器、显示器(北京普析通用仪器有限公司);EL204型万分之一电子天平、TGA/DSC3+型热重及同步热分析仪(瑞士Mettler-Toledo公司);SHZ-82A型恒温振荡器(金坛市科析仪器有限公司);YC-015实验型喷雾干燥机(上海雅程仪器设备有限公司);FDU-2110型真空冷冻干燥机(日本EYELA公司);Spotlight 400/400N型傅里叶变换红外光谱仪(美国珀金埃尔默仪器有限公司);KQ5200B型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

IDP对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100257-200002,纯度: $>99\%$);IDP原料药(济南高华制药有限公司,批号:201501171,纯度: $>98\%$); β -CD(天津登科化学试剂有限公司,批号:20150923,纯度: $>98\%$);透析袋(截留分子量6 000~8 000 Da,上海阿拉丁生化科技股份有限公司);磷酸盐缓冲液(pH 6.8,上海诺伦生物医药技术有限公司,批号:20180311);无水乙醇为分析纯,水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 IDP含量测定

2.1.1 检测波长的选择 采用紫外分光光度法^[6]测定IDP的含量。取IDP对照品、 β -CD各10 mg,分别置于100 mL量瓶中,加无水乙醇溶解并定容,摇匀,得到对照品溶液、空白溶液。取所制得的IDP- β -CD包合物10 mg,置于100 mL量瓶中,加无水乙醇溶解,超声(功率:200 W,频率:40 kHz,下同)处理5 min,经0.45 μ m微孔滤膜滤过,取续滤液,即得供试品溶液。取上述3种溶液各适量,于200~400 nm全波长范围内进行紫外光谱扫

描,结果见图2。由图2可知,IDP对照品在242 nm波长处有最大吸收, β -CD在该波长处无吸收,IDP- β -CD包合物在242 nm波长处有最大吸收,空白辅料对测定无干扰,故确定检测波长为242 nm。

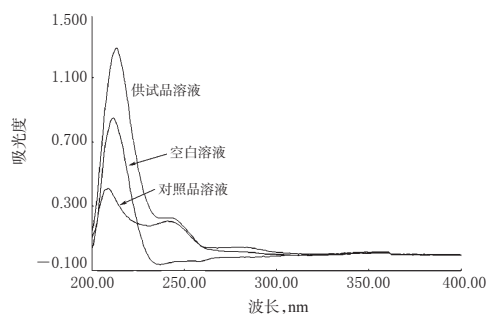


图2 紫外-可见吸收光谱图

Fig 2 UV absorption spectrum

2.1.2 线性关系考察 取“2.1.1”项下对照品溶液适量,加无水乙醇稀释并定容,制成质量浓度分别为2.0、4.0、6.0、8.0、10.0、12.0、14.0 μ g/mL的系列线性工作溶液,以无水乙醇作为空白对照,于242 nm波长处测定吸光度(y)。以待测成分质量浓度(x, μ g/mL)为横坐标、吸光度(y)为纵坐标进行线性回归,得IDP的回归方程为 $y=0.0658x-0.0097$ ($r=0.9997$)。结果表明,IDP检测质量浓度线性范围为2.0~14.0 μ g/mL。

2.1.3 定量限与检测限考察 取“2.1.1”项下对照品溶液适量,倍比稀释,分别按信噪比为10:1、3:1计算定量限、检测限。结果,IDP的定量限为0.204 μ g/mL,检测限为0.067 μ g/mL。

2.1.4 精密性试验 精密量取“2.1.2”项下系列线性工作溶液(质量浓度为2.0、8.0、14.0 μ g/mL)适量,于242 nm波长处连续测定6次吸光度。结果,IDP吸光度的RSD为0.93%($n=6$),表明仪器精密性良好。

2.1.5 稳定性试验 取“2.1.1”项下供试品溶液适量,分别于室温下放置2、4、8、10、12、24 h时于242 nm波长处测定吸光度。结果,IDP吸光度的RSD为0.89%($n=6$),表明供试品溶液于室温下放置24 h内稳定性良好。

2.1.6 重复性试验 取IDP- β -CD包合物适量,共6份,按“2.1.1”项下方法制备供试品溶液,于242 nm波长处测定吸光度并代入回归方程计算样品中IDP的含量。结果,IDP的平均含量为2.12 mg,RSD为1.14%($n=6$),表明本方法重复性良好。

2.1.7 加样回收率试验 称取已知含量的IDP- β -CD包合物50 mg,共6份,置于100 mL量瓶中,加入一定量的IDP对照品溶液,按“2.1.1”项下方法制备供试品溶液,于242 nm波长处测定吸光度并代入回归方程计算加样回收率,结果见表1。

2.1.8 样品含量测定 取IDP- β -CD包合物适量,按“2.1.1”项下方法制备供试品溶液,于242 nm波长处测定

吸光度,平行操作6次,并代入回归方程计算样品中IDP的含量。结果,IDP的含量在2.09~2.15 mg范围内。

表1 加样回收率试验结果(n=6)

Tab 1 Results of recovery tests(n=6)

已知样品含量,mg	加入量,mg	测得量,mg	加样回收率,%	平均加样回收率,%	RSD,%
2.11	5	7.12	100.2	100.1	1.10
2.11	5	7.14	100.6		
2.11	5	7.05	98.8		
2.11	5	7.06	99.0		
2.11	5	7.20	101.8		
2.11	5	7.12	100.2		

2.2 IDP-β-CD包合物的制备

2.2.1 制备方法的确定 ①研磨法^[7-8]制备。取β-CD 1.0 g,置于研钵中,加少量水研磨均匀;另取IDP原料药0.3 g,加无水乙醇2 mL溶解后,将该溶液缓慢加入研钵中,继续研磨30 min至糊状;低温干燥后,洗去未包合的IDP,即得IDP-β-CD包合物。按公式计算包合率:包合率(%) = $W_{\text{包合物中的药量}}/W_{\text{投药量}} \times 100\%$ 。结果,IDP-β-CD包合物的包合率为50.22%。②超声波法^[9-10]制备。取β-CD 1.0 g,置于具塞锥形瓶中,加水10 mL溶解;另取IDP原料药0.3 g,加无水乙醇2 mL溶解后,将该溶液缓慢加入具塞锥形瓶中,于60℃下超声处理30 min;低温干燥后,洗去未包合的IDP,即得IDP-β-CD包合物。按上述公式计算包合率。结果,IDP-β-CD包合物的包合率为59.93%。③溶液-搅拌法^[11-14]制备。取β-CD 1.0 g,置于圆底烧瓶中,加水20 mL溶解;另取IDP原料药0.3 g,加无水乙醇2 mL溶解后,将该溶液缓慢加入圆底烧瓶中,于60℃下搅拌30 min;低温干燥后,洗去未包合的IDP,即得IDP-β-CD包合物。按上述公式计算包合率。结果,IDP-β-CD包合物的包合率为65.51%。

由上述试验结果可知,溶液-搅拌法制备的IDP-β-CD包合物的包合率最高,故本研究选择溶液-搅拌法作为制备方法。

2.2.2 制备工艺的优化 以β-CD与IDP摩尔比(A,n/n)、包合时间(B,h)、搅拌速度(C,r/min)为考察因素,以包合率(%)为考察指标,按L₉(3)⁴正交试验设计进行工艺优化。因素与水平见表2,正交试验设计与结果见表3,方差分析结果见表4。

表2 因素与水平

Tab 2 Factors and levels

水平	因素		
	A,n/n	B,h	C,r/min
1	1:1	1	300
2	2:1	2	500
3	3:1	3	700

由表3、表4可知,影响IDP-β-CD包合物包合率大小因素的顺序为A>C>B,其中因素A的影响有统计学意

义;最优工艺条件为A₃B₃C₁,即β-CD与IDP摩尔比为3:1,包合时间为3 h,搅拌速度为300 r/min。

表3 正交试验设计与结果

Tab 3 Design and results of orthogonal test

试验号	A	B	C	包合率,%
1	1	1	1	16.51
2	1	2	2	21.46
3	1	3	3	26.48
4	2	1	2	36.59
5	2	2	3	22.20
6	2	3	1	73.53
7	3	1	3	62.33
8	3	2	1	79.38
9	3	3	2	59.15
K ₁	21.48	38.48	56.47	
K ₂	44.11	41.01	39.07	
K ₃	66.95	53.05	37.00	
R	45.47	14.57	19.47	

表4 方差分析结果

Tab 4 Analysis results of variance

方差来源	偏差平方和	自由度	均方差	F	P
A	3 101.306	2	1 550.653	2.994	<0.01
B	363.875	2	181.938	0.351	>0.10
C	686.330	2	343.165	0.663	>0.10
误差	1 035.9	2			

注:F_{0.01}(2)=99.0, F_{0.10}(2)=9.0

Note: F_{0.01}(2)=99.0, F_{0.10}(2)=9.0

2.2.3 验证试验 按上述最优工艺条件制备IDP-β-CD包合物,平行操作6次,结果见表5。

表5 验证试验结果(n=6)

Tab 5 Results of validation tests(n=6)

试验号	包合率,%	平均包合率,%
1	73.57	72.81
2	71.62	
3	71.80	
4	73.68	
5	72.63	
6	73.58	

2.3 IDP-β-CD包合物的干燥

2.3.1 喷雾干燥法 按上述最优工艺条件制备IDP-β-CD包合物,将包合物溶液于60℃水浴条件下保温,并用喷雾干燥机(进口温度:130℃,出口温度:90℃)干燥,然后以少量无水乙醇洗涤未包合的IDP,挥干乙醇,即得白色粉末状IDP-β-CD包合物。

2.3.2 冷冻干燥法 按上述最优工艺条件制备IDP-β-CD包合物,将包合物溶液冷却至室温,然后置于-80℃冰箱中预冻4 h,再采用冷冻干燥机干燥12 h,然后以少量无水乙醇洗涤未包合的IDP,挥干乙醇,即得白色粉末状IDP-β-CD包合物。

2.4 IDP-β-CD包合物的包合率和载药率的测定

取“2.3”项下经不同方法干燥制备的IDP-β-CD包合物各100 mg,加无水乙醇适量,超声处理30 min,经0.45

μm 微孔滤膜滤过;取续滤液 1 mL,置于 10 mL 量瓶中,加无水乙醇定容。在 242 nm 波长处测定吸光度并计算包合率和载药率[载药率(%) = $W_{\text{包合物中的药量}}/W_{\text{包合物的总质量}} \times 100\%$],平行操作 6 次,结果见表 6。

表 6 不同方法干燥后 IDP- β -CD 包合物的包合率和载药率($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 6 Inclusion rate and drug-loading rate of IDP- β -CD inclusion compound after drying with different methods($\bar{x} \pm s, n=6$)

干燥方法	包合率, %	载药率, %
喷雾干燥法	60.96 \pm 0.25	4.18 \pm 0.12
冷冻干燥法	77.31 \pm 0.51	5.31 \pm 0.27

2.5 IDP- β -CD 包合物的物相鉴定

2.5.1 红外光谱法(IR) 分别将 IDP 原料药、 β -CD、IDP 与 β -CD 的物理混合物及 IDP- β -CD 包合物与溴化钾混合后压片,于 500~4 000 cm^{-1} 范围内进行 IR 扫描,结果见图 3。由图 3 可知,图 3C 中 IDP 与 β -CD 的物理混合物的特征峰,为图 3A (IDP 原料药) 与图 3B (β -CD) 特征峰的叠加,其强度和峰位置与 IDP、 β -CD 基本一致;图 3D 与图 3E 中 IDP- β -CD 包合物的特征峰,与图 3A (IDP 原料药) 特征峰对比可知,在 IDP- β -CD 包合物中, IDP 各个峰的强度发生改变,分别为 3 540 cm^{-1} 处的 $-\text{NH}_2$ 峰消失, 1 642 cm^{-1} 处的酰胺 I 带峰蓝移至 1 700 cm^{-1} 附近且峰形变宽, 1 590 cm^{-1} 处的苯环 C=C 伸缩振动峰强度增大。这提示 IDP 进入了 β -CD 的疏水腔中并与 β -CD 发生了相互作用,由于受三维空间的相互匹配性、范德华力、静电相互作用、疏水作用等因素影响,并未形成新的化学键^[15],表明 IDP 已通过物理作用包合到 β -CD 中。

2.5.2 差示扫描量热法(DSC) 分别将 IDP 原料药、 β -CD、IDP 与 β -CD 的物理混合物及 IDP- β -CD 包合物进行 DSC 分析,以空白铝坩埚作为参比,升温速度为 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$, N_2 流速为 20 mL/min ,温度范围为 25~270 $^{\circ}\text{C}$ ^[12-13,15],结果见图 4。由图 4 可知,图 4A IDP 原料药曲线的熔点峰为 165 $^{\circ}\text{C}$;图 4B 为 β -CD 曲线;图 4C 为 IDP 与 β -CD 的物理混合物曲线,其中明显可见药物熔点峰;图 4D、E 分别为经冷冻干燥和喷雾干燥的 IDP- β -CD 包合物曲线,其与图 4B 曲线相似,且在 165 $^{\circ}\text{C}$ 处未见 IDP 的熔点峰,表明 IDP 与 β -CD 形成了包合物,而非 IDP 原料中的晶体状态。

2.6 IDP- β -CD 包合物的体外释放试验

精密称取一定量的 IDP 原料药、IDP- β -CD 包合物(分别经冷冻干燥和喷雾干燥制备),以 PBS 混悬后置于透析袋内,将透析袋两端封紧后,放入含有释放介质(PBS)50 mL 的锥形瓶中;将锥形瓶置于恒温振荡器上,设置温度为 $(37 \pm 5)^{\circ}\text{C}$ 、转速为 100 r/min ,进行体外释放试验。分别于振荡 10、20、40、60、80、100 min 和 2、4、6、

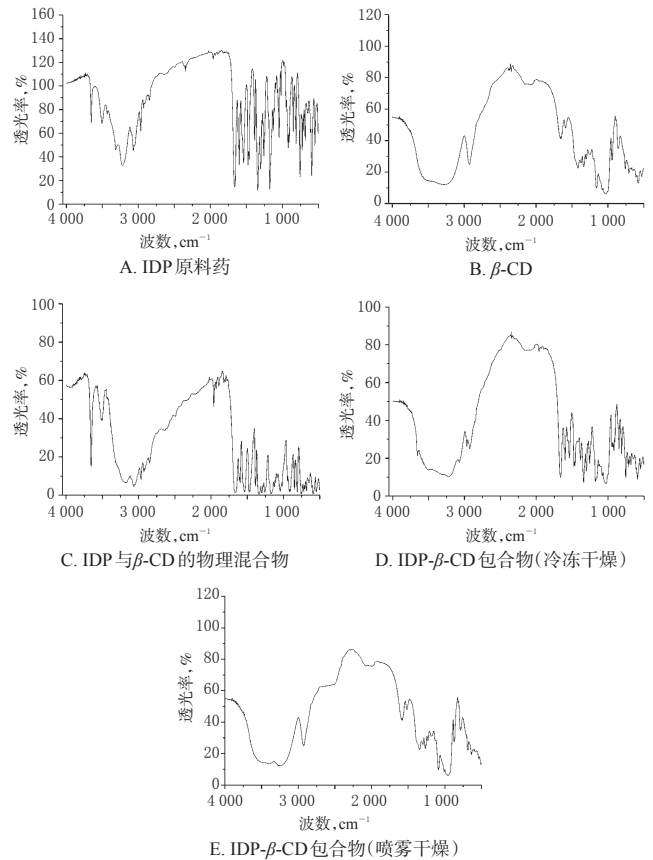


图 3 物相鉴定 IR 特征图

Fig 3 IR spectrum of phase identification

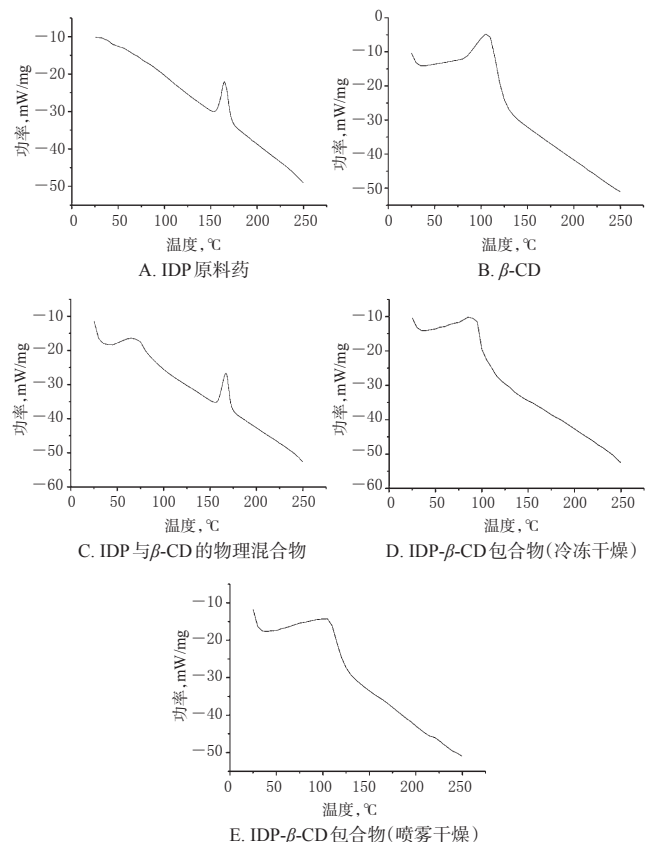


图 4 物相鉴定 DSC 曲线图

Fig 4 DSC curve of phase identification

8、10、12 h时吸取锥形瓶内释放介质 5 mL(并立即补充新鲜、等温 PBS 5 mL),经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液适量,于 242 nm 处测定吸光度并计算累积释放度,结果见图 5。结果显示,在 12 h 内,IDP 原料、IDP- β -CD 包合物(分别经冷冻干燥和喷雾干燥制备)的累积释放度分别为 37.2%、42.5%、81.9%;与 IDP 原料药相比,2 种 IDP- β -CD 包合物的累积释放度均有提高,但喷雾干燥的 IDP- β -CD 包合物提高幅度更为明显,提示包合作用可提高 IDP 在水中的释放速率,而喷雾干燥更有利于提高 IDP- β -CD 的释放度。

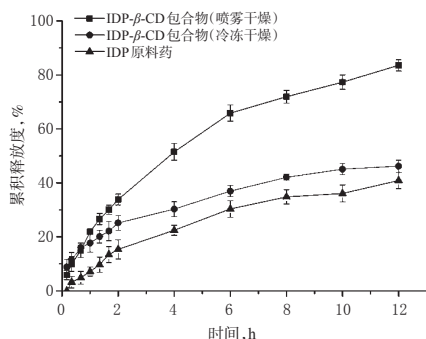


图5 IDP- β -CD 包合物的体外释放曲线

Fig 5 Release curves of IDP- β -CD inclusion compound *in vitro*

3 讨论

本研究以 β -CD为包合材料,在单因素试验的基础上初步筛选了IDP- β -CD包合物的常用制备方法,确定了以溶液-搅拌法进行制备,并对其工艺进行了优化。IDP- β -CD包合物在水中较IDP原料药释放增加,表明包合作用可提高IDP在水中的释放速率。药物制剂方法及工艺参数对药物的溶解、释放可能产生较大的影响,因此本研究考察了冷冻干燥法和喷雾干燥法对IDP- β -CD包合物体外释放行为的影响。结果显示,与IDP原料药相比,喷雾干燥法制备的IDP- β -CD包合物具有更高的释放速率。

IR法主要用于分析含羰基药物的包合作用,并可根据图谱中特征峰的降低或者消失以判断是否发生包合作用;而进行DSC检测时当药物被包合后,其结晶程度减弱,以致无法检测到药物的吸热峰,由此来判断包合作用是否生成^[6]。本研究采用IR法和DSC法对IDP- β -CD包合物进行物相鉴定。结果均提示,IDP与 β -CD通过物理作用形成了IDP- β -CD包合物。

综上所述,本研究所建含量测定方法简便、准确,可用于IDP的含量测定;优化的包合物制备工艺稳定、可行,并成功制得IDP- β -CD包合物,且采用喷雾干燥法可获得释放速率更高的包合物。

参考文献

- [1] 赵春丽,郭瑞敏. 吡达帕胺的药理研究与临床应用进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2001, 1(2): 107-109.
- [2] 陈卉,陈燕忠,谢清春,等. 相溶解度法研究两种不同类型环糊精对吡达帕胺的包合作用[J]. 中国药师, 2012, 15(9): 1281-1293.
- [3] 蒋皎如,胡瑞钺,田波,等. 吡达帕胺的临床应用及不良反应[J]. 现代诊断与治疗, 2011, 22(6): 358-359.
- [4] 何海云,黄华,王慧,等. 伊潘立酮-羟丙基- β -环糊精包合物的制备及验证[J]. 中国药房, 2012, 23(29): 2737-2739.
- [5] 申双,王威,张涛,等. 伊潘立酮包合物的制备及处方工艺优化[J]. 中国药物评价, 2018, 35(4): 284-287.
- [6] 秦贞苗,陈燕忠,陈卉,等. 羟丙基- β -环糊精对吡达帕胺溶解度的影响[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(6): 123-124.
- [7] 曾倩,纪晖,唐慧慧,等. 白杨素-羟丙基- β -环糊精包合物的制备与表征[J]. 药学实践杂志, 2014, 32(6): 456-459.
- [8] YANG P, LI Y, ZHANG H, et al. Preparation and evaluation of carfentanil nasal spray employing cyclodextrin inclusion technology[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, 44(6): 953-960.
- [9] 郑欣,杨培洪,何霖,等. 丹皮酚-羟丙基- β -环糊精包合物的制备及处方工艺优化[J]. 中国药房, 2017, 28(4): 530-533.
- [10] 魏海涛,宋敏,李亮华,等. 氟苯尼考- β -环糊精包合物的研制[J]. 华南农业大学学报, 2009, 30(4): 94-97.
- [11] 李菲,郝吉福,王建筑,等. 吡啶美辛- β -环糊精包合物制备工艺优化[J]. 医药导报, 2010, 29(3): 350-352.
- [12] NURTEN O, SEFIKA O. Improvement of dissolution properties of furosemide by complexation with β -cyclodextrin[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1998, 24(1): 19-25.
- [13] SHRIRAM MP, PRASHANT M, SWAPNIL D, et al. Enhanced oral absorption of saquinavir with methyl- β -cyclodextrin preparation and *in vitro* and *in vivo* evaluation[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2010, 41(3): 440-451.
- [14] 杨凤,丁克强,刘廷凤,等. 甲基- β -环糊精与芘包合物的制备与表征[J]. 精细化工, 2018, 35(9): 1589-1594.
- [15] DANDAWATE PR, VYAS A, AHMAD A, et al. Inclusion complex of novel curcumin analogue CDF and β -cyclodextrin(1:2) and its enhanced *in vivo* anticancer activity against pancreatic cancer[J]. *Pharm Res*, 2012, 29(7): 1775-1786.
- [16] LAZAKNOERR AL, GREF R, GOUVREUR P. Cyclodextrins for drug delivery[J]. *J Drug Target*, 2010, 18(9): 645-651.

(收稿日期:2019-01-08 修回日期:2019-04-21)

(编辑:陈宏)