

环糊精及其衍生物在药物制剂中的应用

肖珊珊¹, 吉时蕾¹, 蒋欣欣¹, 韩军^{1,2}

(1. 聊城大学 生物制药研究院, 山东 聊城 252059; 2. 聊城高新生物技术有限公司, 山东 聊城 252059)

摘要 环糊精是由 α -1,4 糖苷键连接的且具有锥形中空圆筒立体环状结构的一系列环状低聚糖的总称。其具有热稳定性良好、结构易于修饰等优势,在食品、医药等领域表现出极大的应用前景。强大的载药能力以及其结构的易于修饰等性质,使环糊精成为药物制剂领域的研究热点之一。总结了环糊精及其衍生物的结构、研究现状及其在药物制剂领域的应用。最后,对环糊精在药剂领域的发展前景进行了展望。

关键词 环糊精; 药物制剂; 包合作用; 药物递送

中图分类号 R944.9

文献标识码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Application of Cyclodextrin and Its Derivatives in Pharmaceutical Preparations

XIAO Shanshan¹, JI Shilei¹, JIANG Xinxin¹, HAN Jun^{1,2}

(1. Biopharmaceutical Research Institute, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China;
2. Liaocheng High-tech Biotechnology Co., Ltd, Liaocheng 252059, China)

Abstract Cyclodextrins are the general term for a series of cyclic oligosaccharides connected by α -1,4 glycosidic bonds with a conical, hollow and cylindrical three-dimensional-ring structure. It has the advantages of good thermal stability and easy modification of the structure, and has shown great application prospects in the fields of food and medicine. Cyclodextrins have become one of the research hotspots in the field of pharmaceutical preparations because of its strong drug loading capacity and easy modification of its structure. In this paper, the molecular structure, research status and application of cyclodextrins and their derivatives in pharmaceutical preparation are summarized and reviewed. Finally, some views about the development prospect of cyclodextrins in pharmaceutical field was pointed out.

Key words cyclodextrins; pharmaceutical preparations; including cooperation; drug delivery

收稿日期: 2021-06-03

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项 2017 年度立项课题(2017ZX09201003); 山东省抗体药物协同创新中心开放课题项目(CIC-AD1828、1838、1839)资助

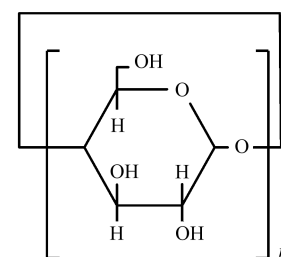
通讯作者: 吉时蕾, 女, 汉族, 博士, 讲师, 研究方向: 分析化学, E-mail: jishileihy@163.com; 韩军, 男, 汉族, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 药物新剂型, E-mail: junhanmail@163.com。

0 引言

环糊精(Cyclodextrins,简称 CDs)是由 α -1,4 糖苷键连接的一系列环状低聚糖的总称,它是直链淀粉在环糊精葡萄糖基转移酶(芽孢杆菌)作用下生成的,通常含有 6-12 个 D-吡喃葡萄糖单元。作为在现代药物制剂中的一种重要辅料,CDs 具有制备简单、价格低廉、易于包合等优点。然而,由于天然环糊精结构单一,限制了 CDs 在药剂学中的应用。目前,包括环糊精醚衍生物,环糊精酯衍生物,桥联环糊精,环糊精交联聚合物,与高分子相连环糊精,嵌入功能基团改性环糊精等在内的诸多环糊精及其衍生物被合成和应用^[1]。近年来,为解决药物由于自身溶解性、稳定性、生物利用度等不足导致的剂型设计及安全有效性问题,国内外科研工作者将药物与环糊精制成包合物、固体分散体、纳米颗粒等给药系统,拓宽了环糊精及其衍生物在药剂学的应用。

1 环糊精及其衍生物

研究发现,环糊精分子的内部是具有三维形态的疏水性空腔,而外部则具有亲水性,这为水溶性复合物的合成奠定了基础。同时,CDs 的疏水性内腔可以包合药物,并能够对药物进行体内运输,因此也被认为是“通用的分子容器”。目前, α -CD、 β -CD 和 γ -CD 是研究和应用较多的 CDs(图 1)。其中, α -CD 孔隙较小,多用于包合小分子基团; γ -CD 分子孔隙大,然而合成成本高; β -CD 孔径大小适中,价格低廉,但其低溶解度的性质限制了 β -CD 的应用^[2]。为了克服天然环糊精结构单一的缺点,国内外科研工作者通过结构修饰合成了大量 CDs 衍生物,更好地改善了络合药物分子的能力。



注: $n=6, \alpha$ -CD; $n=7, \beta$ -CD; $n=8, \gamma$ -CD

图 1 α -CD、 β -CD 和 γ -CD 结构示意图

2 环糊精及其衍生物在药物制剂中的研究进展

2.1 增加药物的溶解度和溶出度

改善难溶性药物的溶解度,调节药物的释放,是现代药剂学面临的最重要、最紧迫的任务。目前,科研工作者开发了旨在改善难溶性药物溶解性的多种方法,如共晶混合物^[3],脂质纳米粒^[4],喷雾干燥技术^[5]等。其中,基于 CDs 的药物递送系统处于重要地位^[6]。

蛇足草是印度著名的药用植物,其树脂具有抗炎特性,活性成分为五环三萜类化合物,简称乳香酸(BAs)。BAs 因其抗炎、抗肿瘤、免疫调节活性而受到了广泛地关注^[7]。其中,乙酰基-酮-乳香酸(AKBA)是一种乳香树脂中的五环三萜酸,因其对 5-脂氧合酶有抑制作用,从而具有较好的抗炎活性。然而,较差的生物利用度限制了 AKBA 的应用^[8]。AKBA 属于 BCS IV 类化合物^[9],水溶性差和肠道通透性差是影响其生物利用度的主要因素。Amruta 团队^[10]研究了由环糊精和泊洛沙姆固体分散物(PXM SD)对 AKBA 溶解度的影响。研究证明,AKBA 在肠道 pH 值下的溶出速率和溶解性能得到了极大的改善,且 CD 复合物的释放率高达 85% 以上。体外大鼠肠囊外翻实验显示,由捏合法合成的 HP- β -CD 配合物(1:1)对 AKBA 的肠吸收效果最好,比其他 CD 配合物的肠道吸收增强 9.1 倍^[11]。

大量实例表明,环糊精有助于提高抗真菌类似物的水溶性^[12,13]。最近,Volkova 团队^[14]开展了环糊精对改善三唑类抗真菌类似物 L-173^[15]溶解度的研究。结果表明,利用环糊精的包合作用可以改善 L-173 的溶解性。当 HP- β -CD 浓度为 $0.086 \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,L-173 的溶解度在 pH 2.0(模拟胃液)时提高了 29 倍,在 pH 7.4(模拟血浆)时提高了 3216 倍。在 DM- β -CD 为 $0.034 \text{ mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的低浓度溶液中,其溶解度也分别提高了 30 倍和 15755 倍。此外,如表 1^[14]所示,在标准温度 298 K, pH 值为 2.0 和 7.4 时,DM- β -CD 的络合效率(CE)分别为 9.011% 和 6.603%,其摩尔比值分别为 1:12 和 1:16。稳定性研究的结果表明,在酸性介质中, β -CD 和 HP- β -CD 配合物的稳定常数相差不大,而 DM- β -CD 的稳定常数为 HP- β -CD 的 2 倍以上。基于研究介质的增溶性分析,DM- β -CD 被认为是三唑类抗真菌类似物 L-173 的最佳增溶剂。

表 1 不同温度和压力下,在 pH 2.0 和 pH 7.4 的缓冲液中 L-173 对 β -CD, HP- β -CD, DM- β -CD 的络合效率 (CE), 络合常数 (K_{L}^{S}) 和摩尔比 (L-173:CD)^[14]

	T/K	CE/%		$K_{\text{L}}^{\text{S}}/\text{kg} \cdot \text{mol}^{-1}$		Molar Ratio(L-173 : CD)	
		pH 2.0	pH 7.4	pH 2.0	pH 7.4	pH 2.0	pH 7.4
β -CD	298.15	3.916	0.146	335±16	9211±466	1 : 26	1 : 685
	303.15	4.127	0.153	324±17	8914±422	1 : 25	1 : 654
	308.15	4.358	0.155	318±15	8643±419	1 : 23	1 : 646
HP- β -CD	315.15	4.701	0.166	309±16	8424±427	1 : 22	1 : 603
	298.15	2.975	0.559	255±14	n.a.	1 : 34	1 : 179
	303.15	3.641	0.695	286±14	n.a.	1 : 28	1 : 144
DM- β -CD	308.15	4.195	0.783	306±14	n.a.	1 : 24	1 : 128
	315.15	5.171	0.913	340±21	n.a.	1 : 20	1 : 110
	298.15	9.011	6.603	772±34	n.a.	1 : 12	1 : 16
	303.15	10.501	7.353	824±50	n.a.	1 : 10	1 : 14
	308.15	12.957	9.334	945±47	n.a.	1 : 8	1 : 11
	315.15	15.368	10.846	1010±63	n.a.	1 : 7	1 : 10

2.2 控释给药

阿昔洛韦是用于治疗 II 型单纯疱疹病毒 (HSV-2) 感染的金标准药物。然而,由于阿昔洛韦在治疗部位滞留率低,需要大剂量和频繁给药^[17]。Manuela 团队开发了一种由磺丁基醚- β -环糊精修饰的纳米滴新型制剂^[18],用于阿昔洛韦局部递送,以提高其抗病毒活性。结果表明,制备的纳米液滴平均直径约为 400 nm,且表面带正电荷。如图 2^[18]所示,阿昔洛韦被有效地包合在纳米液滴中(包封率约为 97%),并随时间缓慢释放。细胞培养实验结果显示,与游离的阿昔洛韦相比,包合在纳米液滴中的阿昔洛韦表现出增强的抗病毒活性,这归因于纳米液滴处理的细胞内药物浓度比游离药物的细胞内浓度积累更高。

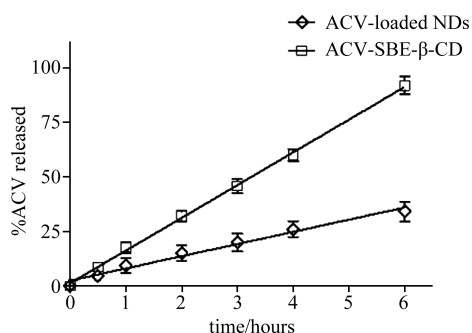


图 2 阿昔洛韦从负载 ACV 的 NDs 的体外释放动力学^[18]

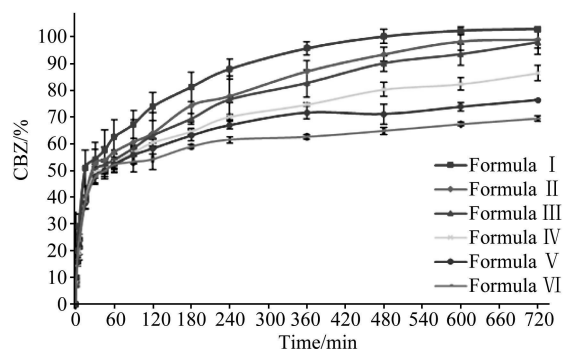


图 3 双层片在含有月桂基硫酸钠(1%, w/v)的蒸馏水中在 37°C 时的 CBZ 溶出曲线^[20]

卡马西平 (CBZ) 是一种抗癫痫和抗惊厥的精神类药物,通常通过口服途径给药。CBZ 属于 BCS II 类化合物,其低溶解性和高渗透性的特点导致 CBZ 需要频繁给药。快/慢双相释放系统可以短时间内快速释放药物达到治疗效果,同时,延长释放时间保持治疗效果来避免重复给药^[19]。Conceição 团队^[20]制备了一种亲水性和疏水性环糊精组合的双层片剂,该片剂可以作为难溶性药物的快/慢双相释放系统。羟丙基- β -环糊精 (HP- β -CD) 为快速释放层中的络合剂,乙酰- β -环糊精 (TA- β -CD) 为缓释层中的控释剂。实验结果证明了快速/慢速双相释放系统的可行性,如图 3^[20]所示,HP- β -CD/CBZ 包合物与交联羧甲基纤维素钠在快速释放层的组合能实现前 30-45 min 快速溶出,而双层片的缓释层中 TA- β -CD 作为控释剂,将药物释放延长至 720 min。

2.3 提高药物的稳定性

近年来,聚合纳米颗粒 (PNP) 因其多用途的性质引起了国内外学者的研究兴趣^[21]。其优势为靶向性

高^[22],能增强药物稳定性,显著降低毒性并改善治疗效果。PNP 和 CDs 组装的超分子可以通过生物膜从而用于药物或基因的传递^[23]。药物可以通过 CDs 与纳米颗粒表面的附着,共同封装到纳米颗粒的聚合物核中,或预先与聚合物骨架连接的方式结合到 PNP 中。由于其结构易于修饰,天然环糊精及其衍生物能够很容易地共价连接到聚合物上^[24]。

通过 CDs 与聚酸酐骨架的共价键连接, Lucio 及其同事^[25] 制备了一种环糊精-聚酸酐纳米颗粒(NP-HP)。研究结果显示,该纳米颗粒具有出色的载药量,能在模拟肠液中进行稳定的药物释放(如图 4^[25]所示);Ghera 等^[26] 采用纳米沉淀技术,开发了含有阿昔洛韦的两亲性 α -CD 纳米颗粒。研究结果表明,所制备的纳米颗粒稳定性好,并能够持续释放阿昔洛韦,且几乎没有初始爆发释放。

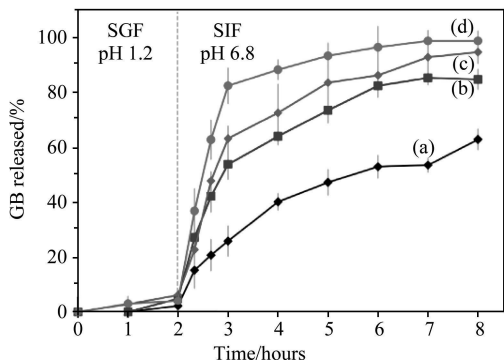


图 4 GB(a)、NP(b)、NP- β (c)、NP-HP(d)在模拟胃液(SGF)和模拟肠液(SIF)中的释放曲线^[25]

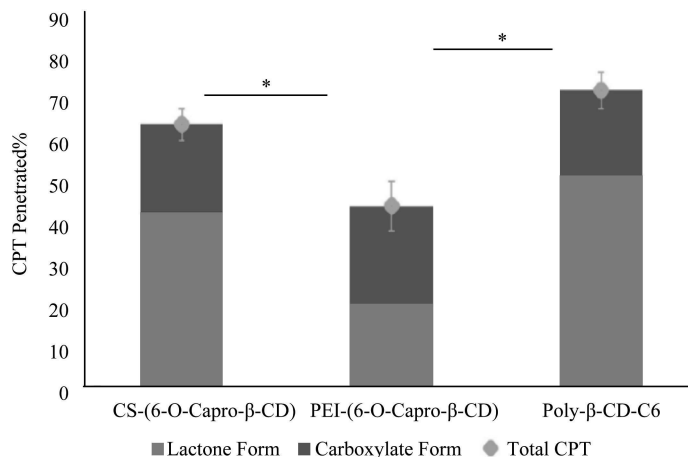


图 5 不同配方中 CPT 穿过人造粘液明胶层的量^[30]

2.4 靶向给药

环糊精药物递送系统能够将药物有效地转运至靶组织,从而发挥抗肿瘤的功效^[27,28]。结肠直肠癌(CRC)是胃肠道中常见的恶性肿瘤,其发病率和病死率在消化系统恶性肿瘤中仅次于胃癌、食管癌和原发性肝癌。喜树碱(CPT)是一种具有拓扑异构酶抑制活性的抗肿瘤药物。其中,CPT 有两种不同的存在形式,即内酯和羧酸盐,而只有内酯形式的药物才可以通过细胞膜并表现出抗癌活性。然而,CPT 在碱性生理环境中易转化为羧酸盐形态,具有 pH 依赖性和可逆性,导致临床效率降低,毒性增加。相对于传统的药物传递系统,纳米粒载药系统(NPs)可以通过对材料类型、粒子大小和表面特性的调控来提高载药能力,达到更好的靶向释放,增强治疗效果,同时,减少不良反应^[29]。由于 NPs 在溶液中表现出自组装和刺激响应的特性,环糊精和纳米载药系统构筑的超分子聚合物在药物控制释放、基因治疗等领域展现出了潜在的应用价值。

针对 CPT 表现出的低活性问题,Sedat 团队^[30]用两种不同的两亲性环糊精制备了基于环糊精的阳离子纳米颗粒(NPs),用于 CRC 的治疗。研究结果表明,负载喜树碱纳米粒子可以通过肠粘膜(GIT)保护 CPT,在粘液层积累,为肿瘤区域提供有效的局部治疗。同时,在体外释放实验中,负载 CPT 的 Poly- β -CD-C6 NPs 表现出了优异的靶向能力;如图 5^[30]所示,以模拟胃肠道 pH 值和传输时间为指标,显示 52%的内酯形式 CPT 成功地传递到模拟结肠。

表 2 以 $0.20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ IR 的剂量静脉注射 IR、PEG-CD/IR、Tf/IR、Tf-CD/IR 和 Lf-CD/IR 后脑和血浆中的 $\text{AUC}_{0-2 \text{ h}}$ ^[31]

Treatment	$\text{AUC}_{0-2 \text{ h}}$	
	Plasma/ $(\text{ng} \cdot \text{min} \cdot \text{mL}^{-1})$	Brain/ $(\text{ng} \cdot \text{min} \cdot \text{g}^{-1})$
IR	27.0 ± 19.5	1351.0 ± 108.1
PEG-CD/IR	$175.7 \pm 26.3^*$	2221.4 ± 629.7
Tf/IR	$236.5 \pm 16.4^{**}$	$3133.7 \pm 615.0^*$
Tf-CD/IR	$341.3 \pm 62.2^{**}$	$4761.2 \pm 295.4^{**}$
Lf-CD/IR	$350.7 \pm 52.5^{***}$	$9338.3 \pm 621.0^{***, \#}$

血脑屏障(BBB)限制了大多数药物向大脑的转移和递送。Ye 等人^[31]开发了一种脑靶向的新型纳米药物递送系统,并在体外和体内进行了研究。以乳铁蛋白(Lf)为脑靶向配体,并通过异双功能聚乙二醇(PEG)

结合 NHS-PEG-MAL 与 β -CD 偶联,得到 Lf 偶联的 β -环糊精(Lf-CD)。以近红外荧光染料 IR-775 氯化物(IR)作为难溶性药物的模型化合物,成功制备了负载 IR 的 Lf-CD 纳米粒子(Lf-CD/IR),其包封率高达 $98.1 \pm 4.8\%$ 。静脉给药后在 KM 小鼠中评估 Lf-CD/IR 的生物分布和药代动力学。实验结果表明,Lf-CD/IR 显著提高了 IR 通过 BBB 的转运效率。与 IR 治疗相比,Lf-CD/IR 在注射 90 min 后,IR 在大脑中的摄取量增加了 6.8 倍。此外,如表 2 所示^[31],通过 Lf-CD/IR 的治疗,脑内 IR 的 AUC_{0-2h} 比 IR 治疗高 7 倍。

2.5 提高药物的生物利用度

精氨酸脱亚胺酶(ADI)是一种低毒高效的外来蛋白质抗癌酶,通过将肿瘤中的精氨酸分解为瓜氨酸来阻断部分实体瘤的营养来源,从而引起肿瘤细胞的死亡^[32]。因此,ADI 在抗癌方面具有广阔的应用前景。但是,其体内稳定性差、生物利用度低等不足,限制了 ADI 在临床上的应用^[33]。聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)是一种安全的药用辅料^[34],在药物递送方面应用广泛^[35]。杨强团队^[36]制备了一种负载 ADI 的 TPGS-CDs 脂质纳米粒(ACLN),研究发现 ACLN 发挥出了良好的酶活性和体内药理学。如表 3^[36]所示,ACLN 的 $AUC_{(0-168h)}$ 、 $MRT_{(0-168h)}$ 、 C_{max} 分别为游离酶 ADI 的 3.81、2.69、1.59 倍,ACLN 的相对生物利用度为 381.42%。在最适温度或 pH 下,ACLN 的酶活性提高了约 1.35 和 1.3 倍,这表明将 ADI 负载到 ACLN 中,可以明显提高 ADI 的酶活性和生物利用度。

表 3 静脉给药后 ADI 和 ACLN 的非房室模型药代动力学参数^[36]

Parameter	ADI	ACLN
$AUC_{(0-168h)}/(mU \cdot L^{-1} \cdot h^{-1})$	8390.46 ± 925.55	32003.54 ± 1350.01
$AUC_{(0-\infty)}/(mL \cdot L^{-1} \cdot h^{-1})$	8724.04 ± 818.38	33242.50 ± 1943.86
$MRT_{(0-168h)}/h$	9.19 ± 2.31	24.71 ± 2.28
$MRT_{(0-\infty)}/h$	11.45 ± 1.55	34.40 ± 8.53
T_{max}/h	1.00 ± 0.00	3.00 ± 0.63
$C_{max}/(mU \cdot L^{-1})$	838.55 ± 102.38	1336.58 ± 81.78

2.6 增强肿瘤细胞毒性

黑色素瘤^[37]是最具侵袭性的皮肤癌,早期可通过手术切除,而晚期(转移期)因高度突变异质导致治疗效果较差^[38]。黑色素瘤的突变会影响 V600 处的丝氨酸/苏氨酸激酶 BRAF(占 40-70%)活性,导致丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的组成性激活,从而引起细胞增殖^[39]。目前已经有大量的天然分子^[40, 41]被报道用于治疗黑色素瘤,这些化合物^[42]通过上调促凋亡靶标的表达来诱导细胞死亡。Harman(HAR)是一种天然的 β -carboline 生物碱,临床上多用于中枢神经系统的调节。近年来,因其抗菌抗癌活性,HAR 受到了广泛关注。Ferraz 团队^[43]首次研究了 HAR 与 β -CD 的包合物 β -CD-HAR 对突变黑色素瘤细胞(A2058 细胞系)的细胞毒作用。研究结果显示, β -CD-HAR 的半抑制浓度(IC_{50})为 $23.36 \pm 5.02 \mu M$,HAR 的 IC_{50} 值为 $83.42 \pm 26.10 \mu M$,表明 HAR 与 β -CD 的络合作用提高了药物对黑色素瘤细胞系的毒性作用。

阿法替尼(AFA)^[44]是 FDA 批准的 pan-ErbB 抑制剂和已知的 p-糖蛋白(P-gp)底物^[45],通过结合 ErbB 受体的细胞内酪氨酸激酶结构域发挥作用。这种不可逆的结合又可抑制同型和异型二聚体的信号传导,最终抑制肿瘤细胞生长,诱导细胞凋亡。但是,由于其肠内渗透性差,口服生物利用度低,迫切需要开发一种新的配方来提高药物的吸收。环糊精可以通过调节 P-gp 介导的底物外排(如 AFA)来增强肠道渗透性。Vineela 团队^[46]通过相溶解度研究和分子模拟技术,筛选出 β -环糊精磺化丁基醚衍生物(SBE- β -CD),成功制备了阿法替尼-环糊精包合物(AFA-CD)。实验结果显示,AFA-CD 可以增强药物活性,同时减少 P-gp 的外排,从而改善药物在肠膜上的转运。如图 6^[46]所示,AFA-CD 对不同糖蛋白表达量的 Caco-2、MCF7、SW620/AD300 以及 KB-C2 细胞系的毒性效应显著增强, IC_{50} 值有所降低,表明 AFA-CD 有效内化,导致更多的 AFA 在细胞内积累,从而使复合物具有更高的细胞毒性。

3 总结与展望

3.1 主要研究结论

目前,环糊精及其衍生物的应用研究已涉及药物制剂的各个领域,并已取得许多优异的研究成果。CDs

由于自身结构的可操作性,为新型给药制剂提供了一系列功能优良的辅料。同时,大量的研究成果也拓宽了环糊精及其衍生物的应用范围,在药物制剂中具有良好的应用前景。

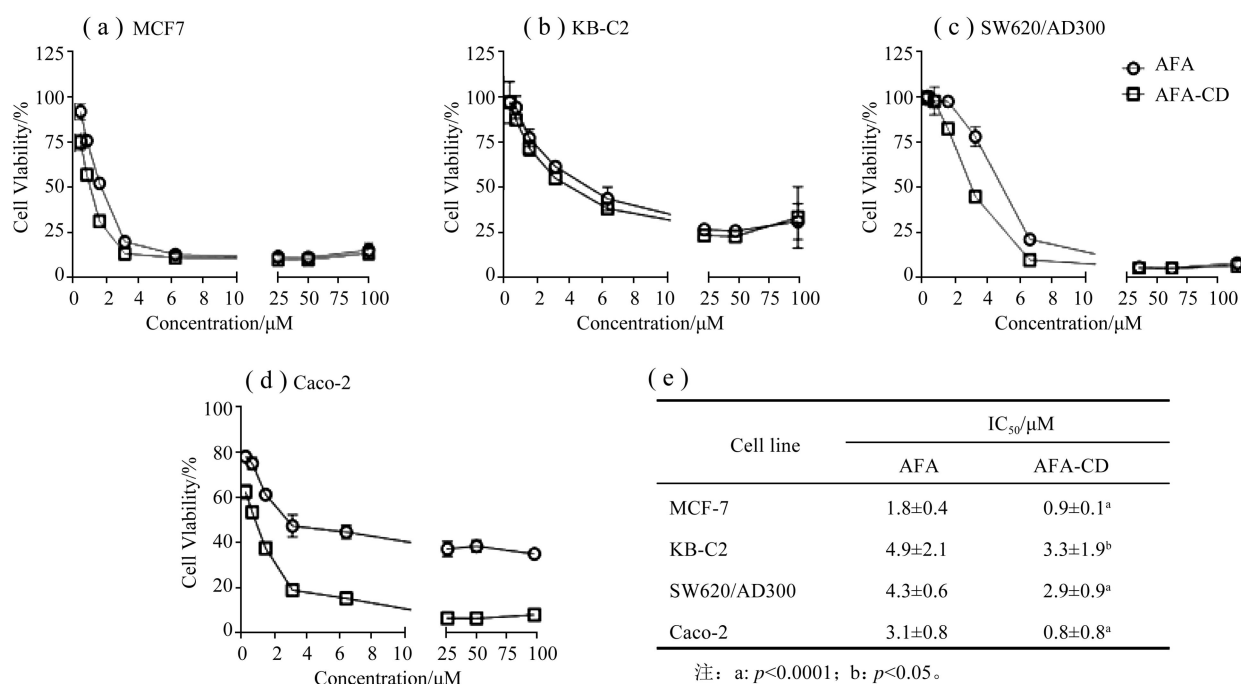


图6 细胞毒性研究^[46]:不同 P-gp 表达量的 A. MCF7、B. KB-C2、C. SW620/AD300 和 D. Caco-2 的 NSCLC 细胞经 AFA 和相应的 AFA-CD 复合物处理 72 h 后,对细胞的抑制作用 E. AFA 和相应的 AFA-CD 复合物对于不同细胞系的 IC₅₀ 值

本文主要以环糊精及其衍生物为研究对象,通过对其分子结构、国内外现状以及在药剂领域的应用等方面进行总结,展现了这种药用辅料的可塑性以及未来发展的潜在可能性。

3.2 展望

环糊精具有特殊的分子结构、良好的稳定性和易于化学修饰等特性,在药物递送中表现出极大的优势,目前仍处于高速发展的阶段。此外,由于环糊精纳米载药系统的多功能性和显著的治疗潜力,如改善药物制剂的溶解度、稳定性和包封效率等,近年来已成为学术研究的热点。然而,目前已报道的研究大多缺乏对毒性的考察。因此,为了拓展环糊精在药物制剂中的应用,需要进一步探究其毒性。

参 考 文 献

- [1] 恽菲,徐晓琰,狄留庆,等. 蛇床子素不同环糊精包合物的制备及其生物利用度比较研究[J]. 中草药, 2014, 45(3): 341-348.
- [2] 李文德,周俊侠,张力田. 环糊精的改性研究及进展[J]. 中国粮油学报, 1997(1): 31-33.
- [3] BAZZO G C, PEZZINI B R, STULZER H K. Eutectic mixtures as an approach to enhance solubility, dissolution rate and oral bioavailability of poorly water-soluble drugs[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2020, 588: 119741.
- [4] BOHLEY M, HAUNBERGER A, GOEPFERICH A M. Intracellular availability of poorly soluble drugs from lipid nanocapsules[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2019, 139: 23-32.
- [5] RUPHUY G, SALON I, TOMAS J, et al. Encapsulation of poorly soluble drugs in yeast glucan particles by spray drying improves dispersion and dissolution properties[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2020, 576: 118990.
- [6] LOFTSSON T, HREINSDOTTIR D, MASSON M. Evaluation of cyclodextrin solubilization of drugs[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2005, 302(1): 18-28.
- [7] SHAH B A, QAZI G N, TANEJA S C. Boswellic acids: a group of medicinally important compounds[J]. Natural Product Reports, 2009, 26(1): 72-89.
- [8] SKARKE C, KUCZKA K, TAUSCH L, et al. Increased bioavailability of 11-keto- β -boswellic acid following single oral dose frankincense extract administration after a standardized meal in healthy male volunteers: modeling and simulation considerations for evaluating drug exposures[J]. Journal of Clinical Pharmacology, 2012, 52(10): 1592-1600.
- [9] KRUGER P, KANZER J, HUMMEL J, et al. Permeation of Boswellia extract in the Caco-2 model and possible interactions of its constituents KBA and AKBA with OATP1B3 and MRP2[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2009, 36(2/3): 275-284.
- [10] TAMBE A, MOKASHI P, PANDITA N. Ex-vivo intestinal absorption study of boswellic acid, cyclodextrin complexes and poloxamer

- solid dispersions using everted gut sac technique[J].*Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2019, 167: 66-73.
- [11] TAMBE A, PANDITA N, KHARKAR P, et al. Encapsulation of boswellic acid with β - and hydroxypropyl- β -cyclodextrin: Synthesis, characterization, in vitro drug release and molecular modelling studies[J].*Journal of Molecular Structure*, 2018, 1154: 504-510.
- [12] Dou S, Ouyang Q, You K, et al. An inclusion complex of thymol into β -cyclodextrin and its antifungal activity against *Geotrichum citri-aurantii*[J].*Postharvest Biology and Technology*, 2018, 138: 31-36.
- [13] KFOURY M, SAHRAOUI A L, BOURDON N, et al. Solubility, photostability and antifungal activity of phenylpropanoids encapsulated in cyclodextrins[J].*Food Chemistry*, 2016, 196: 518-525.
- [14] VOLKOVA T V, PERLOVICH G L. Comparative analysis of solubilization and complexation characteristics for new antifungal compound with cyclodextrins. Impact of cyclodextrins on distribution process[J].*European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2020, 154: 105531.
- [15] VOLKOVA T V, LEVSHIN I B, PERLOVICH G L. New antifungal compound: Solubility thermodynamics and partitioning processes in biologically relevant solvents[J].*Journal of Molecular Liquids*, 2020, 310: 113148.
- [16] LOFTSSON T, HREINSDOTTIR D, MASSON M. The complexation efficiency[J].*Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2007, 57(1/4): 545-552.
- [17] KINGHORN G R, TURNER E B, BARTON I G, et al. Efficacy of topical acyclovir cream in first and recurrent episodes of genital herpes [J].*Antiviral Research*, 1983, 3(5/6): 291-301.
- [18] DONALISIO M, ARGENZIANO M, RITTA M, et al. Acyclovir-loaded sulfobutyl ether- β -cyclodextrin decorated chitosan nanodroplets for the local treatment of HSV-2 infections[J].*International Journal of Pharmaceutics*, 2020, 587: 119676.
- [19] MAHAPATRA A K, SAMEERAJA N H, MURTHY P N. Development of modified-release tablets of zolpidem tartrate by biphasic quick/slow delivery system[J].*AAPS PharmSciTech*, 2015, 16(3): 579-588.
- [20] CONCEIO J, ADEOYE O, CABRAL M H, et al. Carbamazepine bilayer tablets combining hydrophilic and hydrophobic cyclodextrins as a quick/slow biphasic release system[J].*Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2020, 57(40): 101611.
- [21] FRANK L A, CONTRI R V, BECK R C, et al. Improving drug biological effects by encapsulation into polymeric nanocapsules[J].*Wiley Interdisciplinary Reviews Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 2015, 7(5): 623-639.
- [22] MENEZES P D, FRANK L A, LIMA B D, et al. Hesperetin-loaded lipid-core nanocapsules in polyamide: a new textile formulation for topical drug delivery[J].*International Journal of Nanomedicine*, 2017, 12: 2069-2079.
- [23] CHOW S F, WAN K Y, CHENG K K, et al. Development of highly stabilized curcumin nanoparticles by flash nanoprecipitation and lyophilization[J].*European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2015, 94: 436-449.
- [24] PAGELS R F, PRUDHOMME R K. Polymeric nanoparticles and microparticles for the delivery of peptides, biologics, and soluble therapeutics[J].*Journal of Controlled Release*, 2015, 219: 519-535.
- [25] LUCIO D, MARTINEZ-OHARRIZ M C, GONZALEZ-NAVARRO C J, et al. Coencapsulation of cyclodextrins into poly(anhydride) nanoparticles to improve the oral administration of glibenclamide. A screening on *C. elegans*[J].*Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2018, 163: 64-72.
- [26] GHERA B B, PERRET F, CHEVALIER Y, et al. Novel nanoparticles made from amphiphilic perfluoroalkyl α -cyclodextrin derivatives: preparation, characterization and application to the transport of acyclovir[J].*International Journal of Pharmaceutics*, 2009, 375(1/2): 155-162.
- [27] KEJIK Z, BRIZA T, KRALOVA J, et al. Coordination conjugates of therapeutic proteins with drug carriers: A new approach for versatile advanced drug delivery[J].*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2011, 21(18): 5514-5520.
- [28] ILYA, YAKAVETS, HENRI-PIERRE, et al. Temoporfin-in-cyclodextrin-in-liposome-A new approach for anticancer drug delivery: The optimization of composition[J].*Nanomaterials(Basel, Switzerland)*, 2018, 8(10): 847.
- [29] MORA-HUERTAS C E, FESSI H, ELAISSARI A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery[J].*International Journal of Pharmaceutics*, 2010, 385(1/2): 113-142.
- [30] UNAL S, AKTAS Y, BENITO J M, et al. Cyclodextrin nanoparticle bound oral camptothecin for colorectal cancer: Formulation development and optimization[J].*International Journal of Pharmaceutics*, 2020, 584: 119468.
- [31] YE Y, SUN Y, ZHAO H, et al. A novel lactoferrin-modified β -cyclodextrin nanocarrier for brain-targeting drug delivery[J].*International Journal of Pharmaceutics*, 2013, 458(1): 110-117.
- [32] MALETZKI C, ROSCHE Y, RIESS C, et al. Deciphering molecular mechanisms of arginine deiminase-based therapy-Comparative response analysis in paired human primary and recurrent glioblastomas[J].*Chemico Biological Interactions*, 2017, 278: 179-188.
- [33] WU F L, YE H T, CHEN Y L, et al. Intracellular delivery of recombinant arginine deiminase(rADI) by heparin-binding hemagglutinin adhesion peptide restores sensitivity in rADI-resistant cancer cells[J].*Molecular Pharmaceutics*, 2014, 11(8): 2777-2786.
- [34] YANG C, WU T, QI Y, et al. Recent advances in the application of vitamin E TPGS for drug delivery[J].*Theranostics*, 2018, 8(2): 464-485.
- [35] CHEN X P, LI Y, ZHANG Y, et al. Formulation, characterization and evaluation of curcumin- loaded PLGA- TPGS nanoparticles for liver cancer treatment[J].*Drug Design, Development and Therapy*, 2019, 13: 3569-3578.

参 考 文 献

- [1] LAUXMANN M A, SANTUCCI N E, AUTRAN-GOMEZ A M. The SARS-CoV-2 coronavirus and the COVID-19 outbreak[J]. International Braz J Urol, 2020, 46(1):6-18.
- [2] SHI Y, WANG G, CAI X P, et al. An overview of COVID-19[J]. Journal of Zhejiang University Science B, 2020, 21(5):343-360.
- [3] WANG M, LIAO Z. SARS-CoV-2 and COVID-19: How much do we know? [J]. Acta Virologica, 2020, 64(3):288-296.
- [4] BRISCHETTO A, ROBSON J. Testing for COVID-19[J]. Aust Prescr, 2020, 43(6):204-208.
- [5] WANG H, LI G, ZHAO J, et al. An overview of nucleic acid testing for the novel coronavirus SARS-CoV-2 [J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7:571709.
- [6] STASI C, FALLANI S, VOLLER F, et al. Treatment for COVID-19: An overview[J]. European Journal of Pharmacology, 2020, 889:173644.
- [7] NG W H, LIU X, MAHALINGAM S. Development of vaccines for SARS-CoV-2[J]. F1000Res, 2020(9):1-10.
- [8] ESPRIT A, DE MEY W, BAHADUR SHAHI R, et al. Neo-Antigen mRNA Vaccines[J]. Vaccines (Basel), 2020, 8(4):1-6.
- [9] WOLFF J A, MALONE R W, WILLIAMS P, et al. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo[J]. Science, 1990, 247(4949 Pt 1):1465-1468.
- [10] DEERING R P, KOMMAREDDY S, ULMER J, et al. Nucleic acid vaccines: prospects for non-viral delivery of mRNA vaccines[J]. Expert Opinion on Drug Delivery, 2014, 11(6):885-899.
- [11] BOUZZAOUI A, ABDELLATIF A A H, AL-ALLAF F A, et al. Strategies for vaccination: conventional vaccine approaches versus new-generation strategies in combination with adjuvants[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(2):1-11.
- [12] JACKSON N A C, KESTER K E, CASIMIRO D, et al. The promise of mRNA vaccines: a biotech and industrial perspective [J]. NPJ Vaccines, 2020, 5(1):11-14.
- [13] BELLIVEAU N M, HUFT J, LIN P J, et al. Microfluidic synthesis of highly potent limit-size lipid nanoparticles for in vivo delivery of siRNA[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2012, 1:e37.
- [14] WANG Y, ZHANG Z, LUO J, et al. mRNA vaccine: a potential therapeutic strategy[J]. Molecular Cancer, 2021, 20(1):33-36.
- [15] 崔潇, 马亚平, 张亚柯, 等. Anti-HER2 免疫脂质体的制备及其靶向特异性的检测[J]. 聊城大学学报(自然科学版), 2021, 34(2):96-102.
- [16] POLAND G A, OVSYANNIKOVA I G, CROOKE S N, et al. SARS-CoV-2 vaccine development: Current status [J]. Mayo Clinic Proceedings, 2020, 95(10):2172-2188.

(上接第 83 页)

- [36] 杨强, 冯娇, 刘煜莹, 等. TPGS 修饰载精氨酸脱亚胺酶环糊精脂质纳米粒的酶活性和药动学研究[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(3):362-366.
- [37] FARUK T. Metastatic behavior in melanoma: timing, pattern, survival, and influencing factors[J]. Journal of Oncology, 2012, 2012:647684.
- [38] LIU Q, DAS M, LIU Y, et al. Targeted drug delivery to melanoma[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2018, 127: 208-221.
- [39] ATLAS N. Genomic classification of cutaneous melanoma[J]. Cell, 2015, 161(7): 1681-1696.
- [40] NAPOLITANO S, BRANCACCIO G, ARGENZIANO G, et al. It is finally time for adjuvant therapy in melanoma[J]. Cancer Treatment Reviews, 2018, 69: 101-111.
- [41] ZORATTI M J, DEVJI T, LEVINE O, et al. Network meta-analysis of therapies for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma[J]. Cancer Treatment Reviews, 2019, 74: 43-48.
- [42] FONTANA F, RAIMONDI M, DOMIZIO A D, et al. Unraveling the molecular mechanisms and the potential chemopreventive/therapeutic properties of natural compounds in melanoma[J]. Seminars in Cancer Biology, 2019, 59: 266-282.
- [43] FERRAZ C, JUNIOR R G D O, OLIVEIR A, et al. Complexation with β -cyclodextrin enhances apoptosis-mediated cytotoxic effect of harman in chemoresistant BRAF-mutated melanoma cells[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2020, 150: 105353.
- [44] JOSHI M., RIZVI S M, BELANI C P, et al. Afatinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer[J]. Cancer Manag Research, 2015, 7: 75-82.
- [45] PETERS S, ZIMMERMANN S, ADJEI A A. Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: Comparative pharmacokinetics and drug-drug interactions[J]. Cancer Treatment Reviews, 2014, 40(8): 917-926.
- [46] PARVATHANENI V, ELBATANONY R S, SHUKLA S K, et al. Bypassing P-glycoprotein mediated efflux of afatinib by cyclodextrin complexation-Evaluation of intestinal absorption and anti-cancer activity[J]. Journal of Molecular Liquids, 2020, 327: 114866.