# 基于逐步回归法分析磺丁基-β-环糊精钠增溶能力一致性的影响因素

王晓锋，王会娟，张　靖，肖新月*，杨　锐*
（中国食品药品检定研究院，国家药品监督管理局药用辅料质量研究与评价重点实验室，北京 100050）

**摘要：**测定了磺丁基 -β- 环糊精钠（SBE-β-CD）的含量、平均取代度、取代度分布、酸度、水分和粒度分布等质量指标。采用逐步回归法分析了影响其增溶能力一致性的关键因素。结果表明，SBE-β-CD 增溶能力的逐步回归分析模型中仅余下水分变量，水分能够对增溶能力产生显著的负向影响，高达 －95.4%。进一步对水分和取代度分布数据进行逐步回归分析，结果显示取代度 3 和取代度 10 这 2 个组分的相对含量对水分具有较高的影响权重，分别为 58.1%和 －57.3%。本研究表明，通过优化取代度 3 和取代度 10 这 2 个组分的相对含量，也许可以调节终产品中的水分含量，从而改善 SBE-β-CD 产品的增溶能力。

**关键词：**磺丁基-β-环糊精钠；逐步回归；一致性；增溶能力；水分
**中图分类号：**R917　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2022)10-1482-06
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.014

# Analysis of Influencing Factors on the Consistency of Solubilization Ability of Sodium Sulfobutyl Ether β-Cyclodextrin Based on Stepwise Regression Method

WANG Xiaofeng, WANG Huijuan, ZHANG Jing, XIAO Xinyue*, YANG Rui*
(*NMPA Key Lab. for Quality Research and Evaluation of Pharmaceutical Excipients, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050*)

**ABSTRACT**: The content, average degree of substitution, substitution degree distribution, acidity, moisture and particle size distribution of sodium sulfobutyl ether β-cyclodextrin (SBE-β-CD) were determined. The key factors affecting the consistency of solubilization ability of SBE-β-CD were analyzed by stepwise regression. The results showed that only the moisture variable was left in the stepwise regression analysis model of solubilization ability of SBE-β-CD, indicating that moisture had a significant negative impact on the solubilization ability, with an impact as high as －95.4%. Further stepwise regression analysis was carried out on the data of moisture and substitution degree distribution. The results showed that the relative contents of the two components, substitution degrees 3 and 10, had a high impact weight on moisture, which were respectively 58.1% and －57.3%. It was concluded that by optimizing the relative contents of the two components of substitution degrees 3 and 10, the moisture content in the final product might be adjusted, which could improve the solubilization ability of SBE-β-CD.

**Key Words**: sodium sulfobutyl ether β-cyclodextrin; stepwise regression; consistency; solubilization ability; moisture

对于注射给药的水难溶性药物，使用表面活性剂是提高其溶解度的常用手段。然而，在 20 世纪 80 年代，有报道称广泛应用的表面活性剂聚氧乙烯蓖麻油可引起类过敏反应[1—3]，致使一些使用相关表面活性剂的药物如紫杉醇注射液等被迫终止临床开发[4]。因此，迫切需要开发用于注射给药的新型药物增溶剂，磺丁基 -β- 环糊精钠（sodium

**收稿日期：**2022-06-20
**作者简介：**王晓锋(1992—)，女，硕士，从事药用辅料质量控制和安全性研究。
**通信作者：**肖新月(1962—)，女，研究员，从事药用辅料和包装材料质量控制和安全性研究。
E-mail：xiaoxy@nifdc.org.cn
杨　锐(1978—)，男，副研究员，从事药用辅料质量控制和安全性研究与新型辅料开发。
E-mail：yangr@nifdc.org.cn

sulfobutyl ether β-cyclodextrin，SBE-β-CD）应运而生[5]。SBE-β-CD是β-CD的衍生物，SBE基团的取代反应可发生在β-CD脱水葡萄糖单元的2位、3位和6位羟基上，其中更易与6位羟基发生取代反应[6]。SBE基团的取代情况可用平均取代度表示，即每个β-CD骨架上SBE基团的平均个数。$SBE_{6.5}$-β-CD是应用最成功的SBE-β-CD，其中6.5表示平均取代度（6.5并非固定值），泛指符合美国药典（USP 42）规定的平均取代度在6.2～6.9的SBE-β-CD。

$SBE_{6.5}$-β-CD作为一种新型注射用增溶剂，不仅对难溶性药物表现出显著的增溶作用[5]，而且显示出良好的体内安全性[7]。自2000年起，$SBE_{6.5}$-β-CD被应用于临床[8]，随后又被USP 42收录，具有巨大的应用前景。截至2020年，美国FDA批准上市的含$SBE_{6.5}$-β-CD的药物已有12种，包括抗癫痫药、抗真菌药、抗病毒药等[5,9]。此外，有60余种使用$SBE_{6.5}$-β-CD的药物正处于研发阶段。国内虽然尚无使用$SBE_{6.5}$-β-CD的创新药上市，但在国家鼓励仿制药品政策的支持下，国内首个含$SBE_{6.5}$-β-CD的仿制药品于2021年获批上市。

$SBE_{6.5}$-β-CD是一种组分复杂的药用辅料，国内$SBE_{6.5}$-β-CD生产企业制定的质量标准主要是依据USP 42，但不同厂家生产的$SBE_{6.5}$-β-CD产品的功能一致性仍未得到有效解决，而药用辅料的功能一致性对制剂企业优化处方和提升辅料整体质量水平具有重要的现实意义。已有研究表明，含量、平均取代度、取代度分布、水分、酸度和粒度分布均可能影响$SBE_{6.5}$-β-CD的增溶能力。

逐步回归法可从众多可供选择的自变量中选取对因变量有显著影响的自变量，建立回归分析的预测和解释模型。逐步回归法在中药质量评价中已有较多应用，如胡灵芝等通过逐步回归法确定了大黄影响凝血时间的主要理化参数[10]；吕鑫等通过逐步回归法研究了不同产地的锁阳有效成分与无机元素的相关性[11]。然而，逐步回归法在药用辅料领域的应用仍鲜有报道。

本研究采用逐步回归法分析$SBE_{6.5}$-β-CD的含量、平均取代度、取代度分布、水分、酸度和粒度分布等质量指标对其增溶能力一致性的影响，确认影响其增溶能力的关键因素，并对关键因素进行深入分析，以期为制剂企业优化处方和辅料生产企业改进产品功能提供参考。

## 1 仪器与试药

1200型高效液相色谱仪（美国Agilent公司）；PA800 Plus型毛细管电泳仪（美国AB SCIEX公司）；901型智能卡式水分测定仪（瑞士万通公司）；S40K型酸度计（瑞士Mettler Toledo公司）；Bettersize2600型激光粒度分析仪（丹东百特仪器有限公司）；ZHWY-103D型恒温摇床（上海智诚分析仪器制造有限公司）；0.22 μm滤膜（天津津腾实验设备有限公司）。

$SBE_{6.5}$-β-CD对照品（欧洲药典委员会，批号Y0001998）；$SBE_{6.5}$-β-CD样品（厂家A，编号A1、A2、A3；厂家B，编号B1、B2；厂家C，编号C1、C2；厂家D，编号D1、D2；厂家E，编号E1、E2）；卡马西平（**1**）原料药（北京诺华制药有限公司，含量99.9%，批号L-072）；**1**对照品（中国食品药品检定研究院，含量99.9%，批号100142-202207）；甲醇和四氢呋喃均为色谱纯，苯甲酸和三羟甲基氨基甲烷均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 $SBE_{6.5}$-β-CD样品增溶能力的考察

$SBE_{6.5}$-β-CD对难溶性药物的增溶作用主要依靠包合机制[12]，而稳定常数（$K_s$）是衡量包合物稳定性的重要参数[13]，因此，本研究以难溶性药物**1**为模型药物，采用相溶解度法测定$K_s$[12]，以研究不同$SBE_{6.5}$-β-CD样品的增溶能力。

#### 2.1.1 溶液配制

*空白溶液和供试品溶液*：取**1**原料药5、10、20、30、40、60 mg，分别加入水和不同浓度（20、40、60、80、120 mmol/L）的$SBE_{6.5}$-β-CD溶液各5 ml中，超声25 min后，置恒温摇床中，在30 ℃、300 r/min的条件下振荡72 h。平衡后，经0.22 μm滤膜过滤（仅120 mmol/L的$SBE_{6.5}$-β-CD的滤液需用水稀释5倍，其他滤液直接备用），即得空白溶液（溶剂为水）和供试品溶液（溶剂为$SBE_{6.5}$-β-CD）。

对照品溶液：取 **1** 对照品适量，精密称定，用50%甲醇溶解并稀释得浓度约为 1 mmol/L 的 **1** 对照品溶液。

**2.1.2** 色谱条件

采用高效液相色谱仪测定，按外标法计算供试品溶液的 **1** 浓度。

色谱柱 Inertsil CN-3 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 甲醇：四氢呋喃：水（120 ∶ 30 ∶ 850），等度洗脱；流速 1 ml/min；检测波长 230 nm；进样量 10 μl。

**2.1.3** $K_s$ 计算

以 $SBE_{6.5}$-β-CD 的浓度为横坐标、**1** 的浓度为纵坐标，绘制相溶解度曲线。由相溶解度曲线，按式①计算 Ks[12]。

$$K_s=k/[S_0\times(1-k)] \qquad 式①$$

式中：$k$ 为相溶解度曲线的斜率；$S_0$ 为卡马西平在水中的溶解度 /mmol·$L^{-1}$。

结果见表 1，不同来源不同批次 $SBE_{6.5}$-β-CD 的相溶解度曲线相关系数 $R^2$ 均大于 0.99，平均 $S_0$ 为 0.490 6 mmol/L。根据 HIGUCHI 和 CONNORS 的分类方法，该体系相溶解度为 $A_L$ 型[12]。由于相溶解度曲线的斜率小于 1，因此可以说明 **1** 溶解度的增加是由于与 $SBE_{6.5}$-β-CD 形成了 1 ∶ 1 的包合物[12]。具体分析不同 $SBE_{6.5}$-β-CD 样品增溶能力的一致性，发现 $K_s$ 最大值（1 711 L/mol）约是最小值（1 209 L/mol）的 1.4 倍，$K_s$ 均值为（1 451±184）L/mol，说明不同 $SBE_{6.5}$-β-CD 样品的增溶能力存在显著差异。

**2.2** $SBE_{6.5}$-β-CD 质量指标的测定

**2.2.1** 含量测定

精密称定 $SBE_{6.5}$-β-CD 样品适量，加水溶解并定量稀释成每 1 ml 约含 $SBE_{6.5}$-β-CD 10 mg 的溶液，作为供试品溶液。另取 $SBE_{6.5}$-β-CD 对照品，同法制备，得对照品溶液。

采用高效液相色谱仪测定，按外标法计算供试品溶液浓度，以无水物计算供试品含量。色谱柱 Shodex OHpak SB-803 HQ 柱（8 mm×300 mm，6 μm）；流动相 含 0.1 mol/L 硝酸钾的 20% 乙腈溶液，等度洗脱；流速 1 ml/min；柱温 35 ℃；进样量 20 μl。含量测定结果见表 2。

**表 1　$SBE_{6.5}$-β-CD 样品的 $K_s$ 计算结果**

Tab.1　$K_s$ Calculation Results of $SBE_{6.5}$-β-CD Samples

| 样品编号 | $R^2$ | $k$ | $K_s$/L·$mol^{-1}$ |
|---|---|---|---|
| A1 | 0.994 6 | 0.444 6 | 1 632 |
| A2 | 0.997 9 | 0.443 6 | 1 625 |
| A3 | 0.997 8 | 0.446 1 | 1 642 |
| B1 | 0.999 4 | 0.456 3 | 1 711 |
| B2 | 0.999 1 | 0.433 3 | 1 559 |
| C1 | 0.999 9 | 0.382 6 | 1 263 |
| C2 | 0.996 8 | 0.393 9 | 1 325 |
| D1 | 0.999 9 | 0.372 3 | 1 209 |
| D2 | 0.998 8 | 0.406 2 | 1 394 |
| E1 | 0.999 8 | 0.390 7 | 1 307 |
| E2 | 1.000 0 | 0.387 7 | 1 291 |

**2.2.2** 平均取代度及取代度分布的测定

取“**2.2.1**”项下供试品溶液，用毛细管电泳法进行测定，并记录电泳图。

色谱柱 未涂层熔融石英毛细管柱（50 μm×50 cm）；电泳缓冲液 0.03 mol/L 苯甲酸溶液（用 0.1 mol/L 三羟基甲基氨基甲烷溶液调至 pH 8.0）；柱温 25 ℃；检测器 紫外检测器；反向紫外检测波长 200 nm；带宽 20 nm；操作电压 10 min 内由 0 线性升至 +30 kV，于 +30 kV 再维持 20 min；进样方法 压力进样。

计算 $SBE_{6.5}$-β-CD 峰Ⅰ至峰Ⅹ的峰面积百分比，即得不同取代度组分的相对含量（取代度分布）；根据各峰峰面积，按照式②～④计算平均取代度，平均取代度及取代度分布结果见表 2。

$$A=\frac{\text{峰面积}\times\text{有效毛细管长度}}{\text{保留时间}} \qquad 式②$$

$$\text{校正峰面积百分比}=\frac{A}{\sum_{i=1}^{n}A}\times100\% \qquad 式③$$

$$\text{平均取代度}=\sum_{i=1}^{n}(\text{取代度}\times\text{相应校正峰面积百分比}) \qquad 式④$$

式中，$n$ 为取代度，$A$ 为校正峰面积。

**2.2.3** 酸度测定

取 $SBE_{6.5}$-β-CD 样品适量，加水溶解并制成每 1 ml 中含 $SBE_{6.5}$-β-CD 300 mg 的溶液，采用酸度计进行测定，酸度测定结果见表 2。

**表 2 $SBE_{6.5}$-β-CD 样品的质量指标结果**

Tab.2 Quality Item Results of $SBE_{6.5}$-β-CD Samples

| 样品编号 | 含量/% | 平均取代度 | 取代度分布/% | | | | | | | | | | 酸度 | 水分/% | 粒度分布/μm | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | | | *d*(0.1) | *d*(0.5) | *d*(0.9) |
| A1 | 102.6 | 6.7 | 0 | 0.7 | 1.9 | 4.7 | 11.9 | 19.6 | 25.3 | 21.5 | 10.8 | 3.6 | 5.8 | 3.9 | 24.2 | 58.5 | 94.2 |
| A2 | 95.7 | 6.6 | 0 | 0.6 | 2.0 | 5.4 | 12.2 | 19.8 | 24.9 | 21.2 | 10.8 | 3.1 | 6.1 | 3.9 | 29.1 | 64.9 | 107.3 |
| A3 | 102.3 | 6.6 | 0 | 0.5 | 2.1 | 5.5 | 12.2 | 19.9 | 24.9 | 20.9 | 11.0 | 2.9 | 6.9 | 4.2 | 28.9 | 64.3 | 107.0 |
| B1 | 104.7 | 6.8 | 0 | 0 | 0.6 | 2.9 | 10.0 | 20.8 | 29.5 | 23.3 | 10.0 | 2.9 | 4.3 | 3.4 | 14.2 | 29.2 | 70.3 |
| B2 | 104.8 | 6.8 | 0 | 0 | 0.5 | 2.4 | 10.1 | 21.5 | 29.6 | 23.7 | 9.7 | 2.5 | 6.0 | 4.2 | 11.5 | 27.7 | 83.1 |
| C1 | 95.8 | 6.4 | 0 | 0.7 | 2.5 | 6.7 | 14.3 | 21.7 | 24.3 | 18.7 | 8.9 | 2.3 | 5.9 | 6.0 | 17.0 | 55.2 | 102.0 |
| C2 | 96.7 | 6.5 | 0 | 0.5 | 2.1 | 6.0 | 13.2 | 20.8 | 24.9 | 20.2 | 9.7 | 2.7 | 6.2 | 6.0 | 17.8 | 55.4 | 104.1 |
| D1 | 96.8 | 6.5 | 0 | 0.4 | 2.2 | 5.5 | 12.1 | 21.1 | 28.1 | 21.0 | 8.0 | 1.6 | 6.3 | 6.5 | 16.1 | 41.1 | 80.0 |
| D2 | 98.2 | 6.6 | 0 | 0.4 | 2.0 | 5.1 | 10.9 | 19.7 | 27.9 | 22.5 | 9.4 | 2.1 | 6.2 | 6.5 | 14.4 | 37.8 | 71.9 |
| E1 | 96.2 | 6.6 | 0 | 0.7 | 2.2 | 5.9 | 12.3 | 19.3 | 24.6 | 21.5 | 10.6 | 2.9 | 6.1 | 6.0 | 13.2 | 31.2 | 58.1 |
| E2 | 96.1 | 6.6 | 0 | 0.7 | 2.4 | 5.8 | 12.3 | 19.5 | 24.7 | 21 | 10.8 | 2.8 | 6.1 | 6.5 | 11.8 | 33.4 | 67.3 |

**2.2.4** 水分测定

取 $SBE_{6.5}$-β-CD 样品约 0.2 g，按容量滴定法，采用水分测定仪测定，水分测定结果见表 2。

**2.2.5** 粒度分布测定

取适量 $SBE_{6.5}$-β-CD 样品，采用激光粒度分析仪，选择测试模式为干法，设置分散压力、料口高度、进料速度等参数使其遮光率控制在 0.5%～ 5%，加样测试，记录样品的粒度分布特征值 $d(0.1)$、$d(0.5)$ 和 $d(0.9)$，粒度分布测定结果见表 2。

**2.3** 逐步回归法分析增溶能力一致性的影响因素

设置 $K_s$ 为因变量，6 类质量指标（含量、平均取代度、取代度分布、水分、酸度和粒度分布）为自变量，采用 SPSS 19.0 统计分析软件对表 2 的 $K_s$ 数据进行逐步回归分析。模型排除了 5 类变量，即含量、平均取代度、取代度分布、酸度和粒度分布，仅剩下水分变量，表明以上 5 类变量与水分变量具有共线性关系。

逐步回归后的模型解释度结果显示，水分模型的 $R$ 为 0.954，$R^2$ 为 0.910，调整 $R^2$ 为 0.900，估计标准误差为 58.147，说明水分可解释 $K_s$ 90.0% 的变化。逐步回归后的回归系数结果显示显著性水平小于 0.1%，该模型通过 $F$ 检验，说明所得模型有效；标准系数为 －0.954，说明在排除量纲影响后，水分会对 $K_s$ 产生显著的负向影响，影响达到 －95.4%，故水分会对 $SBE_{6.5}$-β-CD 增溶能力产生显著的负向影响。因此，对排除变量的解释可以用水分变量代替，可用水分变量预测 $SBE_{6.5}$-β-CD 增溶能力的一致性。

已有研究表明，β-CD 空腔内部虽然具有相对疏水的环境，但对水分子也有良好的调节作用，在正常环境下，β-CD 中夹带的水位于 β-CD 空腔内部，可以稳定结构，而客体分子是通过与 β-CD 空腔中结合的水竞争，置换全部或部分水分而停留在 β-CD 空腔[14]。因此，可以推测对于 $SBE_{6.5}$-β-CD 包合客体分子而言，也可能存在该机制。值得注意的是，SBE 取代基的位置和数目不同也可能影响水分在空腔内的数量。因此，有必要了解 $SBE_{6.5}$-β-CD 水分含量与取代度分布之间的关系。

由于 $SBE_{6.5}$-β-CD 样品中一般含有取代度 1～10 的不同组分，也就是需要分析水分含量与 10 个变量之间的关系，所以仍利用逐步回归法，采用 SPSS 19.0 软件对表 2 中的水分和取代度分布数据进行逐步回归分析，设置水分为因变量，取代度分布为自变量。水分的逐步回归模型解释度结果显示，取代度 3 和取代度 10 的调整 $R^2$ 分别为 0.357 和 0.681，标准估计误差分别为 1.002 和 0.706，说明二者分别可解释水分变化的 35.7% 和 68.1%。逐步回归分析结果显示，显著性水平小于 0.1%，该模型通过 $F$ 检验，说明所得模型有效；标准系数为分别为 0.581 和 －0.573，说明在排除量纲影响后，取代度 3 会对水分产生显著的正向影响，影响达到 58.1%；取代度 10 会对水分产生显著负向影响，影响达到 －57.3%。因此，可以通过优化取代度 3 和取代度 10 这 2 个组分的相对含量，调节终产品的水分含量，从而改善 $SBE_{6.5}$-β-CD 产品的增溶能力。

因此，应将水分作为影响 $SBE_{6.5}$-β-CD 增溶能力一致性的关键控制因素。同时，优化取代度 3 和取代度 10 这 2 个组分的相对含量可能是解决样品中水分含量差异的有效手段。

## 3 讨论

药用辅料，尤其是组分复杂的药用辅料的功能一致性研究涉及面广，不仅是推动辅料整体质量水平提高的关键，也是增加辅料应用科学性的基础。本研究基于实际的样品数据，对 $SBE_{6.5}$-β-CD 增溶能力的一致性进行了分析，得出的结论可以较好地应用于辅料质量提升和制剂处方优化中。然而，由于 $SBE_{6.5}$-β-CD 功能一致性研究涉及面广，如药物因素和不同取代度组分与药物相互作用的差异，本研究还有一些有待优化和深化的问题。在未来的研究中，一方面需要结合不同药物，继续对 $SBE_{6.5}$-β-CD 质量数据进行深入挖掘，获得适用于不同药物的功能性关键影响因素；另一方面需要进一步研究 $SBE_{6.5}$-β-CD 的物质组成与药物的相互作用机制，从而推进 $SBE_{6.5}$-β-CD 的高质量应用。

## 参考文献：


[1] DYE D, WATKINS J. Suspected anaphylactic reaction to Cremophor EL [J]. *Br Med J*, 1980, **280**(6228): 1353.

[2] HÜTTEL M S, OLESEN A S, STOFFERSEN E. Complement-mediated reactions to diazepam with cremophor as solvent (stesolid mr) [J]. *Br J Anaesth*, 1980, **52**(1): 77-79.

[3] WATKINS J. Anaphylactoid reactions to i.v. substances [J]. *Br J Anaesth*, 1979, **51**(1): 51-60.

[4] ROWINSKY E K, EISENHAUER E A, CHAUDHRY V, *et al*. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol) [J]. *Semin Oncol*, 1993, **20**(4): 1-15.

[5] STELLA V J, RAJEWSKI R A. Sulfobutylether-beta-cyclodextrin [J]. *Int J Pharm*, 2020, **583**(11): 119396.

[6] KHAN A R, FORGO P, STINE K J, *et al*. Methods for selective modifications of cyclodextrins [J]. *Chem Rev*, 1998, **98**(5): 1977-1996.

[7] MALANGA M, FEJŐS I, VARGA E, *et al*. Synthesis, analytical characterization and capillary electrophoretic use of the single-isomer heptakis-(6-*O*-sulfobutyl)-beta-cyclodextrin [J]. *J Chromatogr A*, 2017, **1514**(36): 127-133.

[8] PUSKÁ S, ISTVÁN E, VARGA T, *et al*. Sulfobutylether-cyclodextrins: structure, degree of substitution and functional performance [M]. America: Nova Science Publishers, 2015: 293-320.

[9] PIÑEIRO Á, PIPKIN J, ANTLE V, *et al*. Remdesivir interactions with sulphobutylether-β-cyclodextrins: a case study using selected substitution patterns [J]. *J Mol Liq*, 2021, **346**(2): 117157.

[10] 胡灵芝, 郭冬艳. 基于逐步回归法研究大黄对凝血时间影响的主要理化参数[J]. 陕西科技大学学报, 2013, **31**(5): 156-159.

[11] 吕 鑫, 顾志荣, 葛 斌, 等. 基于多产地及多模型的锁阳有效成分与无机元素相关性研究[J]. 中药材, 2022, **45**(4): 817-823.

[12] JAIN A S, DATE A A, PISSURLENKAR R R, *et al*. Sulfobutyl ether (7) beta-cyclodextrin (SBE (7) beta-CD) carbamazepine complex: preparation, characterization, molecular modeling, and evaluation of *in vivo* anti-epileptic activity [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2011, **12**(4): 1163-1175.

[13] KFOURY M, LANDY D, FOURMENTIN S F. Characterization of cyclodextrin/volatile inclusion complexes: a review [J]. *Molecules*, 2018, **23**(5): 1-23.

[14] PEREVA S, NIKOLOVA V, ANGELOVA S, *et al*. Water inside beta-cyclodextrin cavity: amount, stability and mechanism of binding [J]. *Beilstein J Org Chem*, 2019, **15**(17): 1592-1600.