

介孔分子筛作为药物载体应用于缓/控释及靶向制剂的研究进展^Δ

刘 勋^{1,2*}, 顾艳丽², 王 瑛³, 金 星¹, 任常胜¹, 崔 颖², 王慧敏^{1#}(1. 内蒙古医科大学中医学院, 呼和浩特 010000; 2. 内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特 010000; 3. 内蒙古自治区肿瘤医院心血管内科, 呼和浩特 010000)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)34-4885-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.34.35

摘要 目的: 为介孔分子筛作为药物载体应用于缓/控释及靶向制剂提供参考。方法: “介孔分子筛”“药物载体”“缓释”“控释”“靶向”“Mesoporous molecular sieves”“Drug carrier”“Sustained release”“Controlled release”“Targeting”等为关键词, 组合查询1985年1月—2017年6月在中国知网、万方、维普、PubMed、Web of Science等数据库中的相关文献, 就介孔分子筛的分类及特点、对药物体外释放行为的影响、药物体外释放动力学机制、药物体内药物动力学及生物活性等研究进行综述。结果与结论: 共检索到相关文献31 052篇, 其中有效文献38篇。根据介观结构分类, 介孔分子筛主要有2D结构的MCM-41, 3D结构的MCM-48及无序、层状结构的HMS、MSU、TUD-1。MCM-41的相关研究较MCM-48、MSU及TUD-1多; HMS及介孔二氧化硅纳米粒子载药量大且可修饰性好; 介孔分子筛的孔径尺寸、修饰分子、有序度和载药方法及模型药物固有特性等因素, 均对药物体外释放行为产生影响; MCM-41及MCM-48的生物活性较好且COK-12以人为受试对象进行药理学评估时未见明显排斥反应。现有研究主要从结构修饰、嫁接、改变载药模式等方面进行缓/控释及靶向传递的研究。今后应着眼于提高模型药物多样性研究, 评价介孔分子筛的体内毒性及生物相容性, 构建修饰与掺杂型载体, 以设计出适宜用于人体的多功能、多靶向、多重刺激响应、高载药量、低毒性的新型药物传递系统。

关键词 介孔分子筛; 药物传递系统; 药物载体; 缓释; 控释; 靶向

- [14] Yue X, Qiao Y, Qiao N, *et al.* Amphiphilic methoxy poly (ethylene glycol) -b-poly (ϵ -caprolactone) -b-poly (2-dimethylaminoethyl methacrylate) cationic copolymer nanoparticles as a vector for gene and drug delivery[J]. *Biomacromolecules*, 2010, 11(9):2306-2312.
- [15] Karanam V, Marslin G, Krishnamoorthy B, *et al.* Poly (ϵ -caprolactone) nanoparticles of carboplatin: preparation, characterization and in vitro cytotoxicity evaluation in U-87 MG cell lines[J]. *Colloid Surface B*, 2015, 130(1):48-52.
- [16] Lee RS, Lin CH, Aljuffali IA, *et al.* Passive targeting of thermosensitive diblock copolymer micelles to the lungs: synthesis and characterization of poly (N-isopropylacrylamide)-block-poly(ϵ -caprolactone)[J]. *J Nanobiotechnol*, 2015, doi:10.1186/s12951-015-0103-7.
- [17] Alex AT, Joseph A, Shavi G, *et al.* Development and evaluation of carboplatin-loaded PCL nanoparticles for intranasal delivery[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(7):2144-2153.
- [18] Harsha S, Al-Khars M, Al-Hassan M, *et al.* Pharmacokinetics and tissue distribution of spray-dried carboplatin microspheres: lung targeting via intravenous route[J]. *Arch Pharm Res*, 2014, 37(3):352-360.
- [19] Makhazra S, Vittorio O, Cirillo G, *et al.* Graphene oxide-gelatin nanohybrids as functional tools for enhanced carboplatin activity in neuroblastoma cells[J]. *Pharm Res*, 2015, 32(6):2132-2143.
- [20] 李志宏, 梁国雷, 关静, 等. 1, 2-苯并异噻唑啉-3-酮-壳聚糖缓释微球的制备及其性能研究[J]. *化工新型材料*, 2015, 43(6):77-79.
- [21] Mladenovska K, Cruaud O, Richomme P, *et al.* 5-ASA loaded chitosan-Ca-alginate microparticles: preparation and physicochemical characterization[J]. *Int J Pharm*, 2007, 345(1/2):59-69.
- [22] 李洁, 朱红娜, 周莉莉, 等. 海藻酸盐-壳聚糖复合微/纳米凝胶研究进展[J]. *化学研究*, 2013, 24(2):207-211.
- [23] Nanjwade BK, Singh J, Parikh KA, *et al.* Preparation and evaluation of carboplatin biodegradable polymeric nanoparticles[J]. *Int J Pharm*, 2010, 385(1/2):176-180.
- [24] Ahmed F, Ali MJ, Kondapi AK. Carboplatin loaded protein nanoparticles exhibit improve anti-proliferative activity in retinoblastoma cells[J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 70(1):572-582.
- [25] Arlt M, Haase D, Hampel S, *et al.* Delivery of carboplatin by carbon-based nanocontainers mediates increased cancer cell death[J]. *Nanotechnology*, 2010, doi: 10.1088/0957-4484/21/33/335101.
- [26] 应懿, 周世文, 汤建林, 等. 卡铂微囊的制备及其在小鼠体内的组织分布[J]. *中国药房*, 2007, 18(1):28-30.

(收稿日期:2017-03-27 修回日期:2017-07-20)

(编辑:余庆华)

* 硕士研究生。研究方向: 药物新剂型及药动学。电话: 0471-6657605。E-mail: liuxun779728828@vip.qq.com

通信作者: 讲师, 博士。研究方向: 中药制剂及中药新剂型。电话: 0471-6657605。E-mail: imuwahm105@163.com

近年来,分子筛已被广泛应用于催化、选择性吸附、传感器、纳米器件等前沿领域。介孔分子筛因有序度高、比表面积大、形貌可控、孔径可调、易于修饰、载药量大等独特的理化性能,吸引了研究者的关注^[1-2]。介孔分子筛作为药物载体,可显著提高药物缓/控释性能、靶向效果及难溶性药物溶出度,进而提高药物生物利用度,同时增强药物到达病灶部位的能力^[3-6]。基于上述特点,介孔分子筛作为药物载体也受到了研究者的重视。笔者以“介孔分子筛”“药物载体”“缓释”“控释”“靶向”“Mesoporous molecular sieves”“Drug carrier”“Sustained release”“Controlled release”“Targeting”等为关键词,组合查询1985年1月—2017年6月在中国知网、万方、维普、PubMed、Web of Science等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献31 052篇,其中有效文献38篇。现就介孔分子筛的分类及特点、对药物体外释放行为的影响、药物体外释放动力学机制、药物体内药物动力学及生物活性等研究进行综述,以期对介孔分子筛作为药物载体应用于缓/控释及靶向制剂提供参考。

1 介孔分子筛的分类

依据国际理论与应用化学联合会定义^[7],孔径介于2~50 nm的分子筛称为介孔分子筛。根据介观结构的不同,将介孔分子筛分为以下几类:

1.1 2D介观结构介孔分子筛

因2D介观结构介孔分子筛孔径均一、有序,孔道内部硅羟基丰富,生物相容性良好,生理毒性低等特点,逐渐被视为药物分子的良好载体。合成方法主要以碱性介质水热合成法为主。此外,通过交联剂嫁接目标分子、涂覆膜的手段对2D介观结构介孔分子筛孔道进行环境因素控制或封堵,可实现药物缓/控释及靶向传递,同时也可有效阻隔药物突释。缓慢、持续的释放性能消除了传统制剂在体内快速分解这一缺点。以MCM-41为主的2D介观结构介孔分子筛通常为p6mm空间群^[8]。MCM-41是沸石分子筛发展过程中的重要里程碑——由合成微孔分子筛进入到合成介孔分子筛阶段,从而掀起了介孔分子筛的研究热潮^[9]。基于MCM-41合成的介孔二氧化硅纳米粒子(MSNs)^[10],除具有以上优点外,其粒径较小,有助于透过生物屏障以实现靶向效果。

1.2 3D介观结构介孔分子筛

3D介观结构介孔分子筛中最具代表性的是空间群为 $Ia\bar{3}a$ 立方相结构的MCM-48。与MCM-41比较,MCM-48较难合成,其方法主要依靠调整自组装环境pH值促使表面活性剂 g 值改变,实现六方介观结构相转移为立方介观结构^[11]。SBA-16是空间群为 $Im\bar{3}m$ 的体心立方3D介观结构,但合成条件较为苛刻,故其作为药物载体研究较少^[12]。

1.3 层状、无序介观结构介孔分子筛

除上述有序介孔分子筛之外,目前还发展了一类孔

径均一、但孔道无序的介孔材料。其中,HMS、MSU、TUD-1为典型的无序介孔材料^[13-15],均有较大的比表面积、非晶态的孔壁及无序的孔道结构。无序介观相的形成主要是由于共聚物交联过快、无机/有机自组装形成氢键较弱导致,但这并未影响其在新型药物传递系统(NDDS)中的应用。

2 介孔分子筛作为药物载体的特点

介孔分子筛作为药物载体,有以下优点^[3-6]:(1)与普通片剂、胶囊剂比较,介孔分子筛的可调节孔道结构、大孔径及高比表面积,可明显提高载药量。(2)介孔分子筛的高稳定性可增加NDDS的稳定性,适用于口服、静脉注射给药。(3)药物分子被包裹在孔道内,可减少胃肠道酶对药物快速分解,从而提高药物生物利用度。(4)孔道或纳米粒子内表面富含硅羟基,通过氢键、离子键、静电力等作用力,可将药物固定在孔道内部,进而增强缓释作用。(5)易于修饰,可通过嫁接多种官能团,调节光照、环境pH值、外界磁场,或在其外表面包覆高分子材料等手段,以利于研制出具有优良缓/控释或靶向性能的NDDS。某些经特定修饰后的材料还可透过生物屏障,这将是今后NDDS发展的重点。(6)载药过程相对简单,容易操作。

3 介孔分子筛对药物体外释放行为的影响

3.1 介孔分子筛的介观结构对药物释放行为的影响

与蒙脱土比较,MCM-41更适合作为药物缓释载体。盐酸舍曲林对胃肠道刺激明显,常引起恶心、厌食、腹泻等胃肠道不适症状,因而制备其缓释制剂极为重要。Nunes CD等^[16]分别以蒙脱土K-10、MCM-41为盐酸舍曲林载体,药物通过浸渍法插入到黏土层间或装载到MCM-41孔道内。释放曲线结果显示,盐酸舍曲林在蒙脱土K-10中产生药物突释效应,且释放量仅为70%~80%;而药物在MCM-41中则缓慢释放,释放时间长达60 h且释放量接近90%。药物在蒙脱土K-10中的低释放量可能是由于盐酸舍曲林阳离子的质子化氨基与黏土层阴离子之间存在静电力造成。由此可见,同一药物在不同载体中的体外释放行为差别很大。Izquierdo-Barba I等^[17]以布洛芬和红霉素为模型药物,研究MCM-48及LP- $Ia\bar{3}a$ (大孔 $Ia\bar{3}a$ 材料)作为载体对药物释放行为的影响。结果显示,上述2种材料均为模型药物缓释的良好载体,载体孔道表面化学改性和孔径减小直接导致释药速率降低。Zhu Y等^[13]的研究表明,HMSS(HMS sphere,HMS球)显示出优良的载药性能,载药量一般高于MCM-41 2倍。Tourné-Péteilh C等^[14]研究发现,五肽胃泌素可储存在MSU中。Heikkilä T等^[15]的研究表明,与MCM-41、MCM-48比较,布洛芬在TUD-1中释药速率提高,而高释药速率更有利于疏水性药物的溶出。

多种介孔分子筛均可用于NDDS领域,但不同材料

显示出不同特性。MCM-41 拥有成熟合成条件,且较小孔径有利于药物缓释;但孔径较小难以载入大分子药物,故常需加入扩孔剂才能满足药物对孔径的需求。MCM-48 的 3D 介观结构有利于药物的完全释放,但合成条件与其他介孔材料比较更为严格,这使其难以批量大生产。HMS 载药量较高,但合成所需模版剂昂贵、有毒以及孔道短程有序、悬浮性差等原因限制了其在医学中的应用。目前 MSU 和 TUD-1 等无序介观材料相关研究较少,今后应加强其作为载体的药物释放行为研究。

3.2 介孔分子筛的孔径对药物释放行为的影响

孔径为影响药物释放行为的主要因素之一。Vallet-Regi M 等^[18]将 MCM-41 应用于 NDDS,选用 2 种表面活性剂(十六烷基三甲基溴化铵、十二烷基三甲基溴化铵)合成出 2 种不同孔径(2.5、1.8 nm)的 MCM-41,选择布洛芬为模型药物。结果显示,2 种不同孔径的 MCM-41 中药物体外释药曲线截然不同。Horcajada P 等^[19]合成出 4 种不同孔径(2.5~3.6 nm)的 MCM-41,对该体系的释药速率研究结果表明,释药速率随孔径的减小而降低。若在载体生产过程中,对其孔径进行精确把握,再由调节孔径控制药物释放时间及速度,可为精准医疗奠定基础。

3.3 介孔分子筛的功能化修饰对药物释放行为的影响

对载体材料进行功能化修饰也可实现释药时间的延长,其中有序度、功能化度及官能团分布在释药方面扮演着重要角色。Zeng W 等^[20]采用共缩合方法合成氨基功能化的 MCM-41,与后合成法及热熔法比较,所得 MCM-41 有序度更高、官能团分布均一,通过共价键与药物分子结合,有利于阿司匹林缓释。Tang Q 等^[21]采用一步法将 MCM-41 进行三甲基硅修饰,对其释药速率进行研究后发现,布洛芬释药速率随三甲基硅基团嫁接量增大而减小。Chang D 等^[22]将聚多巴胺(PDA)作为封堵剂覆盖在 MSNs 表面,实现了地昔帕明的控释。该 NDDS 为 pH 敏感型系统,在中性条件下释放缓慢,在酸性条件下 PDA 脱离材料表面,释药速率明显提高。MSNs 还可覆盖多层膜,如以聚丙烯酸-衣康酸共聚物为 pH 敏感内壳、人血清白蛋白为外壳的双层膜 MSNs 药物系统^[23],通过静电作用使 MSNs 与内壳、内壳与外壳层层包裹,当 pH 为 5.5 时双层膜坍塌脱落,进而实现对吉西他滨的控释。利用 β -环糊精超分子对孔道进行封堵,通过交联剂可将其嫁接在材料表面进而合成 pH 敏感型 NDDS。Chen X 等^[24]利用 β -环糊精封堵控制多柔比星(DOX)的释放,异硫氰酸荧光素的引入可在治疗过程中追踪药物到达部位。Aghaei H 等^[25]利用羟基磷灰石(HAP)修饰 MCM-48 并装载布洛芬进行体外释放、生物活性及细胞毒性测试。与纯 MCM-48 比较,经 HAP 修饰的 MCM-48 显示出较快的释药性能,原因可能与

MCM-48/HAP 孔径较纯 MCM-48 大有关。Trendafilova I 等^[26]的研究表明,嫁接氨基后的介孔分子筛 SBA-16 作为 pH 敏感型药物载体,可实现对美沙拉嗪的控释。Shi X 等^[27]的研究表明,HMS-HAP 和聚乳酸-羟基乙酸共聚物/HMS-HAP 均可使硫酸庆大霉素呈线性释放,且释药过程遵循 Fick's 定律。

上述分析表明,今后应重视 MCM-41 孔道内官能团的嫁接,使药物更稳固地负载于孔道内,还可通过结构修饰来增加载体稳定性、机械强度。中空球状的 HMS 载药量最大,若能开发出廉价、低毒性模版剂,则可使 HMS 更容易被用于 NDDS 中。MSNs 除可通过结构修饰以提高药物缓/控释行为外,其本身的纳米级粒径还可较易通过生物屏障,显著提高 NDDS 的靶向效果。此外,MSNs 载药量大,操作相对简单,还可通过嫁接各种官能团、高分子材料,引入靶向分子、响应刺激分子、功能开关、高分子保护层等,制成理想的缓/控释、靶向制剂。

3.4 介孔分子筛的载药方法对药物释放行为的影响

Charnay C 等^[28]的研究表明,溶剂及载药方法会影响材料对药物的装载。一是选用不同极性的溶剂对布洛芬进行载药试验。布洛芬在高极性溶剂二甲基亚砜、*N,N*-二甲基乙酰胺、*N,N*-二甲基甲酰胺中均显示出极低的装载量,分别为 25.5、47、0 mg/g,但在低极性溶剂乙醇、非极性溶剂正己烷中的载药量分别高达 184、590 mg/g。二是将 MCM-41 连续浸渍到布洛芬乙醇溶液中数次。此法可有效地提高载药量:在连续浸渍 4 次后,载药量高达 1 350 mg/g。除单纯浸渍、连续浸渍载药外,还可引入新型载药方法并进行药物释放性能对比研究。Gastaldi L 等^[29]将水溶性维生素 E 溶于丙酮制成胶浆后,加入 MCM-41 捏合直至丙酮挥发,或将维生素 E、维生素 E/MCM-41 制成凝胶、水包油型乳剂,所有剂型药物的体外释放行为均遵循伪零级动力学释放,其中乳剂扩散速率最慢。该试验分别从药物剂型(纯品、凝胶、乳剂)和溶剂(水、乙醇、丙酮)以及载药方式(传统浸渍、研体捏合)、MCM-41 预处理 4 个方面阐述水溶性维生素 E 的扩散速率,评估 MCM-41 对水溶性维生素 E 光降解、抗氧化性能的影响。该研究突破了传统载药过程,提出新方法并制得成型制剂,为介孔分子筛应用于 NDDS 开拓了崭新的立题方向。

3.5 介孔分子筛对难溶性药物溶出的影响

口服给药是最常用、最方便又较安全的给药方法,但某些药物的水溶性差,其口服制剂的应用受到限制。MCM-41 可用于提高难溶性、结晶性药物的溶出度。Ambrogi V 等^[30]用 MCM-41 作为吡罗昔康的载体,与原料药比较,该系统可减少药物结晶形式的出现;加之 MCM-41 的比表面积大,吡罗昔康的溶出度及物理稳定性均明显提高。利尿药呋塞米同样可借助 MCM-41 提

高溶出度^[31]。该课题组从载药设计出发,利用单一溶剂(乙醇)和混合溶剂(乙醇、二甲亚砜)以及改变溶剂去除方法(自然蒸发、旋蒸)制得3种成品。其中,自然蒸发所得载药系统在pH为1.2、3.0的条件下溶出度最大,可能是因MCM-41加大了咪塞米润湿性所致。温度、湿度为稳定性考察两大重要指标,在pH为1.2、3.0的条件下均促使咪塞米结晶,且高湿度易于生成水合物。经测试,旋蒸成品尚无结晶出现,可能是因为MCM-41孔道硅羟基与药物分子间相互作用及材料阻止药物重结晶所致,同时该系统也可有效地减缓咪塞米光解反应。HMSS也可用于提高难溶性药物的溶出度。Chen B等^[32]将HMSS比作卡马西平(CBZ)的“储库”。结果显示, HMSS/CBZ的体外溶出度高于市售片剂及原料药,10 min溶出度达86%并在30 min内结束释药。药物因HMSS的比表面积大、亲水性和CBZ在HMSS中呈分子状态而快速释放。

4 介孔分子筛对药物体外释放动力学机制的影响

充分了解药物体外释放动力学机制是理解释药行为的关键。药物体外释放过程首先由浓度梯度产生的渗透压驱动释放介质进入载药系统,随后药物逐渐溶解,通过药物基质的凝胶层扩散,最终在释放介质中转移^[3]。该过程可以利用Fick's公式、Higuchi表达式或Korsmeyer-Peppas模型等进行拟合。虽然人们对硅基介孔分子筛NDDS的研究较多,但进行体外释药行为曲线拟合的相关研究则较少。Zhu YF等^[33]研究了HMS-布洛芬载药系统的释放动力学过程,通过Korsmeyer-Peppas模型拟合后发现,HMS-布洛芬载药系统释药过程遵循Fick's定律,而经过修饰的载药系统则呈现无规律的非Fick's定律释放。

5 介孔分子筛对药动学及生物活性的影响

通过研究药动学,可更加深入地了解药物在体内的变化过程。Chen H等^[34]将功能化的DOX@MSNs载药体系通过尾静脉注射到H22型荷瘤小鼠体内,结果DOX@MSNs载药体系中的DOX半衰期为原料药的4.5倍左右,注射4 h后血浆药物浓度高于原料药20倍。Bukara K等^[35]将非诺贝特载入COK-12型介孔分子筛内,以健康男性为受试对象进行药动学研究,结果该剂型中非诺贝特的释放速率及生物利用度均高于市售药,具有较高的生物安全性及生物相容性。

虽然介孔分子筛可实现药物的缓/控释、靶向传递,但在真正进入临床应用前,还需评价材料的生物活性及生物相容性。在模拟体液条件下,在材料表面形成磷灰石层可认为是生物活性材料,且这样的介孔材料有利于骨组织再生^[36]。MCM-41多孔、丰富硅羟基的特点激发了Horcajada P等^[37]研究其生物活性。经一系列测试发现,即使2个月后纯MCM-41表面也并未形成磷灰石层,但引入生物活性玻璃7 d后MCM-41表面即形成了磷灰

石层。纯MCM-48表面在60 d后可形成磷灰石层^[38],而MCM-48/HAP仅需28 d^[25]。以上结果表明,纯MCM-41和纯MCM-48的生物活性较低或没有生物活性,但在加入生物活性玻璃或HAP后可加速磷灰石层形成,进而提高介孔材料生物活性及生物相容性。

6 结语

受介孔分子筛介观结构、载药方法及溶剂等因素的影响,使该类NDDS体内外释放行为及生物活性均有差异;且介孔分子筛种类繁多,并非所有介孔分子筛都适用于缓/控释及靶向制剂。其中,MCM-41的相关研究较MCM-48、MSU及TUD-1多;HMS及介孔二氧化硅纳米粒子载药量大且可修饰性好;介孔分子筛的孔径尺寸、修饰分子、有序度和载药方法及模型药物固有特性等因素,均对药物体外释放行为产生影响;MCM-41及MCM-48的生物活性较好且COK-12以人为受试对象进行药动学评估时未见明显排斥反应。

现有研究主要从结构修饰、嫁接、改变载药模式等方面进行缓/控释及靶向传递的研究。今后应重视以下几方面的研究:(1)载入其他药理作用药物,如抗菌药、降糖药、心血管系统药等,而非仅局限于止痛、抗炎、抗肿瘤药。(2)加大生物活性、生物相容性及细胞毒性等方面的研究。(3)进行该类NDDS的药动学研究,阐明药物在体内的动态过程。(4)煅烧法可完全去除模版剂,但模版剂不可回收;而回流法仅可去除并回收约95%的模版剂,故应开发新合成路径及模版剂回收方法。(5)一种介孔分子筛可存在多种微观形态,对载、释药过程进行对比,研究微观形态对释药行为的影响将有利于设计成型制剂。(6)可将介孔分子筛与金属元素掺杂,进而设计出抗氧化、抗菌、抗癌热疗、光敏等功能化材料。(7)突破传统缓/控释及靶向研究,修改合成手段,实现脉冲式给药新途径。总之,今后应着眼于提高模型药物多样性研究,评价介孔分子筛的体内毒性及生物相容性,构建修饰与掺杂型载体,以设计出适宜用于人体的多功能、多靶向、多重刺激响应、高载药量、低毒性的NDDS。

参考文献

- [1] Deng Y, Wei J, Sun Z, et al. Large-pore ordered mesoporous materials templated from non-pluronic amphiphilic block copolymers[J]. *Chem Soc Rev*, 2013, 42(9): 4054-4070.
- [2] 何宏亮,顾小丽,史丽英,等.介孔分子筛SBA-15表面印迹聚合物的制备及应用研究[J]. *中国药房*, 2015, 26(34): 4827-4830.
- [3] Wang S. Ordered mesoporous materials for drug delivery[J]. *Micropor Mesopor Mat*, 2009, 117(1/2): 1-9.
- [4] 彭俊清,余慧,徐兴志,等.介孔硅材料提高托伐普坦溶解性的研究[J]. *中国药房*, 2015, 26(7): 927-929.
- [5] 李燕,耿雪,阎雪莹.介孔二氧化硅纳米粒的形貌对其与细胞相互作用及在生物体内行为的影响[J]. *中国药房*,

- 2016, 27(25):3582–3585.
- [6] Sayed E, Haj-Ahmad R, Ruparelia K, *et al.* Porous inorganic drug delivery systems: a review[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2017, 18(5): 1507–1525.
- [7] Sing KSW, Everett DH, Haul RAW, *et al.* Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity (recommendations 1984) [J]. *Pure Appl Chem*, 1985, 57(4):603–619.
- [8] Kresge CT, Leonowicz ME, Roth WJ, *et al.* Ordered mesoporous molecular sieves synthesized by a liquid-crystal template mechanism[J]. *Nature*, 1992, doi: 10.1038/359710a0.
- [9] Beck JS, Vartuli JC, Roth WJ, *et al.* A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid crystal templates[J]. *J Am Chem Soc*, 1992, 114(27): 10834–10843.
- [10] Wang Y, Zhao Q, Han N, *et al.* Mesoporous silica nanoparticles in drug delivery and biomedical applications[J]. *Nanomedicine*, 2015, 11(2):313–327.
- [11] Wan Y, Zhao D. On the controllable soft-templating approach to mesoporous silicates[J]. *Chem Rev*, 2007, 107(7):2821–2860.
- [12] Zhao D, Huo Q, Feng J, *et al.* Nonionic triblock and star diblock copolymer and oligomeric surfactant syntheses of highly ordered, hydrothermally stable, mesoporous silica structures[J]. *J Am Chem Soc*, 1998, 120(24):6024–6036.
- [13] Zhu Y, Shi J, Chen H, *et al.* A facile method to synthesize novel hollow mesoporous silica spheres and advanced storage property[J]. *Micropor Mesopor Mat*, 2005, 84(1/2/3):218–222.
- [14] Tourné-Péteilh C, Lerner DA, Charnay C, *et al.* The potential of ordered mesoporous silica for the storage of drugs: the example of a pentapeptide encapsulated in a MSU-tween 80[J]. *Chemphyschem*, 2003, 4(3):281–286.
- [15] Heikkilä T, Salonen J, Tuura J, *et al.* Mesoporous silica material TUD-1 as a drug delivery system[J]. *Int J Pharm*, 2007, 331(1):133–138.
- [16] Nunes CD, Vaz PD, Fernandes AC, *et al.* Loading and delivery of sertraline using inorganic micro and mesoporous materials[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 66(3):357–365.
- [17] Izquierdo-Barba I, Martínez A, Doadrio AL, *et al.* Release evaluation of drugs from ordered three-dimensional silica structures[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2005, 26(5):365–373.
- [18] Vallet-Regi M, Rámila A, Real RPD, *et al.* A new property of MCM-41: drug delivery system[J]. *Chem Mater*, 2001, 13(2):308–311.
- [19] Horcajada P, Rámila A, Pérez-Pariente J, *et al.* Influence of pore size of MCM-41 matrices on drug delivery rate[J]. *Micropor Mesopor Mat*, 2004, 68(1):105–109.
- [20] Zeng W, Qian XF, Yin J, *et al.* The drug delivery system of MCM-41 materials via co-condensation synthesis[J]. *Mater Chem Phys*, 2006, 97(2):437–441.
- [21] Tang Q, Xu Y, Wu D, *et al.* Studies on a new carrier of trimethylsilyl-modified mesoporous material for controlled drug delivery[J]. *J Control Release*, 2006, 114(1):41–46.
- [22] Chang D, Gao Y, Wang L, *et al.* Polydopamine-based surface modification of mesoporous silica nanoparticles as pH-sensitive drug delivery vehicles for cancer therapy[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2016, doi: 10.1016/j.jcis.2015.11.001.
- [23] Pourjavadi A, Tehrani ZM. Mesoporous silica nanoparticles with bilayer coating of poly(acrylic acid-co-itaconic acid) and human serum albumin (HSA): a pH-sensitive carrier for gemcitabine delivery[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, doi:10.1016/j.msec.2015.12.096.
- [24] Chen X, Yao X, Wang C, *et al.* Mesoporous silica nanoparticles capped with fluorescence-conjugated cyclodextrin for pH-activated controlled drug delivery and imaging[J]. *Micropor Mesopor Mat*, 2015, doi: 10.1016/j.micromeso.2015.06.012.
- [25] Aghaei H, Nourbakhsh AA, Karbasi S, *et al.* Investigation on bioactivity and cytotoxicity of mesoporous nano-composite MCM-48/hydroxyapatite for ibuprofen drug delivery[J]. *Ceram Int*, 2014, 40(5):7355–7362.
- [26] Trendafilova I, Szegedi Á, Yoncheva K, *et al.* A pH dependent delivery of mesalazine from polymer coated and drug-loaded SBA-16 systems[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, doi:10.1016/j.ejps.2015.10.003.
- [27] Shi X, Wang Y, Ren L, *et al.* Novel mesoporous silica-based antibiotic releasing scaffold for bone repair[J]. *Acta Biomater*, 2009, 5(5):1697–1707.
- [28] Charnay C, Bégu S, Tourné-Péteilh C, *et al.* Inclusion of ibuprofen in mesoporous templated silica: drug loading and release property[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2004, 57(3):533–540.
- [29] Gastaldi L, Ugazio E, Sapino S, *et al.* Mesoporous silica as a carrier for topical application: the trolox case study [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2012, 14(32):11318–11326.
- [30] Ambrogi V, Perioli L, Marmottini F, *et al.* Improvement of dissolution rate of piroxicam by inclusion into MCM-41 mesoporous silicate[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2007, 32(3):216–222.
- [31] Ambrogi V, Perioli L, Pagano C, *et al.* MCM-41 for furosemide dissolution improvement[J]. *Micropor Mesopor Mat*, 2012, 147(1):343–349.
- [32] Chen B, Quan G, Wang Z, *et al.* Hollow mesoporous silicas as a drug solution delivery system for insoluble drugs [J]. *Powder Technol*, 2013, 240(5):48–53.
- [33] Zhu YF, Shi JL, Li YS, *et al.* Storage and release of ibuprofen drug molecules in hollow mesoporous silica spheres with modified pore surface[J]. *Micropor Mesopor*

对《中国药典》“炮制通则”部分问题的分析与建议[△]

李璐璐^{1*}, 钟赣生¹, 郭桂明^{2#}(1.北京中医药大学中医学院, 北京 100010; 2.首都医科大学附属北京中医医院临床药学科, 北京 100010)

中图分类号 R921.2; R283.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)34-4890-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.34.36

摘要 目的:为再版《中国药典》中“炮制通则”涉及炮制方法的名称和定义的规范化提供参考。方法:对比《中药炮制学》《北京市中药饮片炮制规范》《神农本草经》《全国中药材炮制规范》等书籍,对2015年版《中国药典》(四部)“炮制通则”中部分炮制方法的名称和定义问题进行分析,并提出建议。结果:《中国药典》“炮制通则”部分项目定义有待规范,可操作性有待提高。如炙法及其项下酒炙、醋炙、盐炙、蜜炙定义不准确;蒸法定义不准确;饮片项下的炮制方法名称不统一;制霜法定义涵盖范围有偏差;辅料用量比例共性意义不大等。结论:《中国药典》以“通则”的形式概括和定义所有中药饮片的炮制方法,应兼顾通用性、准确性、宽泛性。

关键词 炮制通则;辅料;炙法;蒸法;制霜

Analysis and Suggestions for Parts of the Problem of “General Principles for Processing” in *Chinese Pharmacopoeia*

LI Luyang¹, ZHONG Gansheng¹, GUO Guiming²(1.College of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100010, China; 2.Dept. of Clinical Pharmacy, Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital, Capital Medical University, Beijing 100010, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for standardizing the names and definitions for the processing methods of “general principles for processing” in reprinted *Chinese Pharmacopoeia*. METHODS: Comparing with the *Processing of Chinese Materia*, *Beijing Processing Specification for TCM Decoction Pieces*, *Shennong Bencaojing* and *National Processing Specification for Chinese Herbal Medicine*, parts of the name and definition problems for processing methods of “general principles for processing” in *Chinese Pharmacopoeia* (2015 edition, Vol IV) were analyzed, and suggestions were put forward. RESULTS: The definitions of partial items in the “general principles for processing” in *Chinese Pharmacopoeia* remained to be normalized and operability remained to be improved. For example, the definitions of stir-frying, stir-frying with wine, stir-frying with vinegar, stir-frying with salt and stir-frying with honey were not accurate, so as the steaming. The name of the processing method under the term of decoction pieces was not identified, there was deviation in the scope of crystallizing definition, and amount of pharmaceutic adjuvant was not worthy to be generalized. CONCLUSIONS: When generalizing and defining the processing methods for all TCM decoction pieces, *Chinese Pharmacopoeia* should give consideration to the popularity, accuracy and universality.

KEYWORDS General principles for processing; Pharmaceutic adjuvant; Stir-frying; Steaming; Crystallizing

Mat, 2005, 85(1): 75-81.

[34] Chen H, Zheng D, Liu J, *et al.* pH-sensitive drug delivery system based on modified dextrin coated mesoporous silica nanoparticles[J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.01.038.

[35] Bukara K, Schueller L, Rosier J, *et al.* Ordered mesoporous silica to enhance the bioavailability of poorly wa-

ter-soluble drugs: proof of concept in man[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, doi: 10.1016/j.ejpb.2016.08.020.

[36] 王炎, 郑旭翰, 姜兆华. 有序介孔材料在生物医药领域中的应用[J]. *化学进展*, 2006, 18(10): 1345-1351.

[37] Horcajada P, Rámila A, Boughaly K, *et al.* Bioactivity in ordered mesoporous materials[J]. *Solid State Sci*, 2004, 6(11): 1295-1300.

[38] Izquierdo-Barba I, Ruiz-González L, Doadrio JC, *et al.* Tissue regeneration: a new property of mesoporous materials[J]. *Solid State Sci*, 2005, 7(8): 983-989.

(收稿日期: 2017-04-10 修回日期: 2017-09-20)

(编辑: 余庆华)

[△] 基金项目: 国家中医药管理局中医药信息标准研究与制定项目 (No.SATCM-2015-XXBZ[048])

* 主管中药师。研究方向: 中药学、临床中药学。电话: 010-52176652。E-mail: little_of_007@sina.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 中药学、临床中药学。电话: 010-52176652。E-mail: yxb6650@163.com