

纳米给药系统中药物体外释放度测定方法及体内外相关性评价研究进展[△]

刘元芬^{1*}, 王亚晶², 周咏梅¹, 陈海燕¹(1.江苏卫生健康职业学院药学院, 南京 211800; 2.常州大学制药与生命科学学院, 江苏常州 213100)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)04-0548-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.04.23

摘要 目的:为纳米给药系统中药物体外释放度测定方法及体内外相关性评价提供参考。方法:以“纳米给药系统”“体外药物释放”“体内外相关性”“Nanoparticles”“Drug release”“*in vitro-in vivo correlation*”等为关键词,在中国知网、维普、PubMed、Elsevier等数据库中组合查询2001年—2018年6月发表的相关文献,从纳米给药系统药物体外释放测定的挑战、药物体外释放度测定的主要方法、体外释放度的数学模型拟合以及体外释放-体内行为相关性研究等3个方面进行归纳和总结。结果与结论:共检索到相关文献4 318篇,其中有效文献41篇。目前纳米给药系统中药物体外释放度研究面临的挑战主要来源于纳米粒径的多样性和不均匀性、体内释放过程的多重性以及体内易受到各种蛋白的影响等。纳米给药系统中药物体外释放度的主要测定方法有透析法、离心法、流通池法、凝胶法、加压超滤法、扩散池法和原位法等,各有一定的优缺点。目前针对纳米给药系统中药物的体外释放动力学数学模型进行系统研究的文献较少,对其进行体外释放-体内行为相关性研究的文献也较少。今后可通过在药物体外释放测定的介质溶液中引入体内蛋白、在释放测定过程中设计模拟纳米给药系统在体内的分布特性、控制测定装置孔隙大小等方面减小对粒径的影响,使纳米给药系统中药物体外释放度的测定方法更加完善;通过进一步体外释药模型拟合、体内外相关性研究,使纳米给药系统中药物体外释放更好地预测其体内行为。

关键词 纳米给药系统; 药物体外释放; 体内外相关性

纳米给药系统主要包括纳米晶、纳米脂质体、纳米粒、纳米乳、胶束、纳米晶等多种类型,其粒径范围一般在10~1 000 nm之间。与片剂、胶囊剂等传统剂型比较,纳米给药系统的优点在于:粒径小,更容易进入细胞内而发挥疗效;比表面积大,可连接的功能基团和活性中心多,可以同时实现治疗与疗效跟踪;大部分载体材料性能优越,可生物降解;经注射进入体内后可将药物输送到人体特定的靶器官、靶组织、靶细胞或者细胞内组织,从而降低药物毒副作用^[1]。纳米给药系统以其独特的优点为疾病的诊断、治疗和预防提供了非常重要的应用途径,也取得了显著的进步,越来越多的药物被制成纳米给药系统在临床使用^[2]。药物体外释放度是指药物在规定条件下从缓释制剂、控释制剂、肠溶制剂及透皮贴剂等中释放的速度和程度,其是评价纳米给药系统质量的重要指标。通过测定纳米给药系统的药物体外释放度,并建立体内外释放相关数学模型来研究其体内外的相关性,以预测其体内行为、控制其质量^[3]。《美国药典》于1970年开始就已经建立了如片剂、胶囊剂等传统剂型溶出度/释放度的测定方法和标准^[4]。然而迄今为止,虽然已经有许多纳米给药系统的药物上市,但却没

有任何药典记载此类剂型的药物释放度的测定方法及评价其体内外相关性的标准^[5-6]。鉴于此,笔者以“纳米给药系统”“体外药物释放”“体内外相关性”“Nanoparticles”“Drug release”“*in vitro-in vivo correlation*”等为关键词,在中国知网、维普、PubMed、Elsevier等数据库中组合查询2001年—2018年6月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献4 318篇,其中有效文献41篇。本文从纳米给药系统的药物体外释放测定的挑战、药物体外释放度测定的主要方法、体外释放度的数学模型拟合以及体外释放-体内行为相关性研究等3个方面进行归纳和总结,以期为纳米给药系统的深入研究提供参考。

1 纳米给药系统中药物体外释放测定的挑战

与片剂、胶囊剂等传统剂型比较,纳米给药系统中药物的体外释放测定遇到的困难主要来源于以下几个方面。

1.1 纳米给药系统粒径的多样性和不均匀性

由于纳米给药系统的粒径非常小,从释放介质中分离纳米给药系统非常困难,而《美国药典》收载的第一法(篮法)和第二法(桨法)测定药物释放度时会在取样过程中造成纳米给药系统的损失,使得到的释放度数据不准确,因此也不适合该类药物体外释放度的测定。同时,纳米给药系统的粒径为平均粒径或分布粒径,有时粒径过小的粒子在测定时往往会被忽略^[7],这也给释放度的测定带来了一定的困难。

1.2 体内释放过程的多重性

大部分纳米给药系统的释放过程通常分为两步:首

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81803471);江苏省卫生和计划生育委员会科研项目(No.Z201508);南京市浦口区科技发展社会事业项目(No.2017-26)

* 副教授,博士。研究方向:药物新剂型的研究与开发。电话:025-68172866。E-mail:liuyuanfen126@126.com

先在体循环的血液中释放部分药物,然后到达靶器官或靶组织后在该器官或组织的环境下释放药物^[9]。但有的靶向纳米给药系统要求在第一步过程中不释放药物,而直接在靶器官或靶组织释放药物。纳米给药系统中药物释放的条件(体液的体积、pH、温度等)可随释放过程中环境的变化而变化。因此,纳米给药系统中药物体内释放的过程及环境更为复杂,体外模拟体内释放有较大难度。

1.3 在体内易受到各种蛋白的影响

进入体内循环的纳米粒,尤其是疏水性纳米粒,更易吸附体内蛋白,并与蛋白分子发生相互作用,在粒子的表面形成纳米粒-蛋白冠^[9]。目前有研究表明,纳米粒吸附蛋白冠后改变了纳米粒原有的粒径、分散性及表面电荷,影响了纳米粒的细胞吞噬、体内循环时间、药物的释放等^[10]。当纳米粒外周形成蛋白冠后,药物的释放速度可能会显著减慢。有文献报道,多孔纳米硅纳米粒形成蛋白冠后,引入聚乙二醇(PEG)基团可影响药物的释放,模型药物多柔比星在没有PEG基团时其纳米二氧化硅纳米粒的释放速度比具有PEG基团的纳米粒释放速度快^[11]。但由于对纳米粒-蛋白冠的研究不够深入,其如何影响药物的释放、有什么样的规律以及如何影响体内外释放行为等尚不得而知^[11-12]。

1.4 其他影响

影响纳米给药系统中药物体外释放度测定的因素还有纳米载体材料的自身降解^[13]。如果载体材料自身降解,药物的释放不再仅仅是药物从载体中的扩散释放,还包括载体材料溶蚀对释放度的影响。有时,有的纳米给药系统药物在循环中并不需要释放^[14],而是直接被靶细胞吸收发挥疗效,这也给纳米给药系统中药物释放的测定带来了一定的难度。

通过模拟体内药物环境,体外实验才可以很好地预测药物的体内行为。因此,在未来体外释放度测定中应充分考虑纳米给药系统体内行为的复杂性,尤其是纳米粒-蛋白冠等的影响,将有助于建立测定体外释放度的标准。

2 纳米给药系统中药物体外释放度测定的主要方法

为了确保纳米给药系统的安全使用,测定纳米给药系统中药物的体外释放度,并观察纳米给药系统中药物体外释放行为是非常必要的。目前,测定纳米给药系统中药物体外释放度的主要方法有透析法、离心法、流通池法、凝胶法等。

2.1 透析法

透析法是测定纳米给药系统药物体外释放度最常见的方法。据统计,在90篇测定纳米给药系统药物释放度的文献中,有40篇采用透析法^[15];主要包括正相透析法^[16-17]、反相透析法^[16-17]和综合透析法^[18-20]。透析法主要使用透析袋或者透析装置来测定药物的体外释放度,

透析袋常用材质主要有再生纤维素、纤维素酯和聚偏二氟乙烯。目前,美国Spectrum公司开发了一系列不同容积、不同截留分子量的商业透析装置,使透析法测定药物的体外释放度更加便捷、精确。

正相透析法是将载有药物的纳米给药系统混悬液放入一定截留分子量的透析袋中,透析袋的体积一般为1~10 mL。将透析袋置于较大体积的释放介质中(漏槽条件,体积一般为30~100 mL)搅拌或者翻转,然后在一定的时间间隔取出一定体积溶液以测定药物释放度。由于透析袋内外存在浓度差,使得透析袋内的药物逐渐扩散到释放介质中,从而得出药物释放量随时间变化的规律;同时,为了更好地模拟体内环境,往往需要振荡、搅拌或旋转使释放介质处于动态的过程。该方法有利于透析膜外释放介质的交换,可避免样品处理过程中纳米给药系统微粒的损失和释放介质pH的改变等。

然而有文献报道,正相透析法中透析袋内的游离药物难以满足漏槽条件,使药物的释放受到了相应的影响^[21],因此需要采用反相透析法测定纳米给药系统中药物的体外释放度。反相透析法是指将纳米给药系统药物置于透析袋外的释放介质中,使药物充分处于漏槽条件并在透析袋外释放,然后扩散到透析袋中,再从透析袋内取出一定体积溶液以测定体外释放度。Wang JX等^[22]采用反相透析法,以含有0.3%胰酶的磷酸盐缓冲液(PBS, pH 7.4)为释放介质,在37℃的温度下测定了载药脂质纳米粒的体外释放度。

也有文献报道采用综合透析法进行纳米给药系统中药物体外释放度的测定^[23]。综合透析法是指透析法结合转篮法、浆法测定释放度的方法。在这种方法中将转篮法中的“篮”替换为密封的透析膜,或者将一定孔隙的透析袋系在浆或篮上,并将纳米给药系统药物置于透析袋中,然后每隔一定时间于溶出杯中取出相应的药物释放溶液以测定体外释放度。

虽然透析法简单易行,透析膜的存在能较好地分离游离药物及纳米给药系统,但是在实际应用中仍然存在一定的局限性,比如存在透析膜孔隙大小不适合导致释放时间延迟、释放的药物逆载入透析袋、药物在透析膜层发生沉积以及方法重复性差等问题。Abdel-Mottaleb MM等^[18]在文献中报道了采用透析法测定药物的释放,认为透析膜孔隙大小应该大于纳米给药系统的粒径,而且应大于药物分子的100倍。Modi S等^[20]建立了数学公式来阐述药物的释放速率及药物与透析膜相互作用的关系,旨在减少药物逆载入透析袋的现象。

2.2 离心法

离心法是一种根据粒子与游离药物比重、所受到的离心力、沉降速度的不同来实现分离,然后通过测定上清液中游离药物的浓度来测定药物不同时间点释放度的方法,可分为低速离心法和高速离心法等。离心法

中,纳米粒与释放介质充分接触药物,而不受透析膜的阻滞和渗透压等的影响,因此该方法已广泛用于纳米给药系统中药物体外释放度的测定^[5]。Amoozgar Z等^[23]将紫杉醇纳米粒与1 mL PBS混匀并密封于1.5 mL离心管中,在37 ℃恒温箱旋转一定时间,取出,以10 000 r/min离心10 min,取0.9 mL上清液测定游离药物释放度;沉积物加入新鲜0.9 mL释放介质,重新混悬后继续测定不同时间点的累积释放度。为了补充计算纳米粒的损失率,将一定量的纳米粒稀释为不同的浓度,在激光粒径仪上测定并建立纳米粒的个数标准曲线;每次离心取样后,测定离心后上清液保留的粒子数,通过标准曲线计算纳米粒的浓度,最后得到粒子损失率。

虽然离心法中释放介质可充分接触药物,没有受透析膜的影响,较适用于小样品量的纳米给药系统中药物释放度的测定,但也存在一定局限性^[24]:(1)测定过程中,往往不能完全收集纳米粒,常造成纳米粒的损失。尤其对于一些密度较低的粒子如纳米脂质体,即使增加转速到一定程度也不能沉积所有粒子。这样会影响下一个时间间隔药物释放度测定的准确性,以致累积释放度也不准确。(2)离心法由于使用了较大离心力,会产生热能而造成纳米粒在容器底部的聚集结块,要使纳米粒重新分散测定释放度较为困难。采用短时间、低温(4 ℃)离心纳米给药系统以及超声重新分散等方法可以降低温度及压力对纳米粒的影响。(3)离心力的作用还可能会造成一些纳米粒原有结构的破坏,从而影响纳米粒中药物的释放。

2.3 流通池法

流通池法是指采用恒定流速的释放介质长时间持续循环接触纳米给药系统药物,然后在一定时间内通过仪器检测释放介质中药物释放度的方法。该法主要依赖仪器设备来进行取样。其基本原理是通过泵的压力从储液泵中抽取释放介质,循环通过样品池。释放介质通过流通池后使用自动取样装置按时间点进行取样,对取得的药物溶液可在线测定其药物体外释放度。测定时大量的新鲜释放介质不断地经过被测样品,使样品随时与新鲜释放介质接触,从而使样品药物的释放一直保持在适宜的漏槽条件,因此该方法适合溶解度非常小的药物。该方法可动态测定药物的释放,能自动调节药物的释放介质,因此能较好地模拟体内环境,满足释放漏槽条件。但其局限是所需的释放介质较多,药物检测时的浓度较低,往往需要灵敏度很高的定量检测设备;测定释放的设备较为复杂、成本也较高;难以获得稳定流速;易受流通池中膜或者玻璃珠的影响^[25]。

相比透析法和离心法,流通池法较少被文献报道。Sievens-Figueroa L等^[26]制备了灰黄霉素纳米混悬液,并比较了转篮法和流通池法测定该制剂体外释放度的差别,结果显示流通池法优于转篮法。Heng D等^[27]制备了

头孢呋辛酯纳米粒,并比较了4种释放方法(浆法、转篮法、流通池法和透析法)测定药物的释放行为,结果显示通过流通池中检测到了药物的突释,表明该方法适合测定纳米粒中药物的释放。

2.4 其他方法

2.4.1 凝胶法 凝胶法是指将纳米粒子均匀混悬于水凝胶中,待水凝胶溶胀后形成大小均匀的孔隙,纳米粒在药物释放时通过水凝胶孔隙扩散到释放介质中,在一定的时间间隔取出一定量的释放介质,以测定药物体外释放度的一种方法。该方法操作简单、重复性好。凝胶材料对某些药物并未产生吸附作用,因此对于某些特殊药物,可应用该方法测定药物的体外释放度。Sun B等^[28]将脂质体包埋于琼脂糖凝胶测定释放度。该方法是将紫杉醇纳米晶包埋于10%的PEG水凝胶中,将悬浮液在紫外线(365 nm)照射下使凝胶交联10 min,然后加入1 mL含聚山梨酯的PBS释放介质,并于37 ℃振动孵育。在设置的时间点,取出整个释放介质,并另用1 mL新鲜释放介质荡洗凝胶表面;将2 mL释放介质合并后测定释放度,最后将1 mL新鲜PBS释放介质加入到基质中以进一步测定释放度。笔者认为形成的大小均匀孔隙的凝胶介质在释放过程中并不会降解,而且可有效地克服透析法和离心法的局限性。

2.4.2 加压超滤法 加压超滤法是使用高压装置和透析膜分离来测定纳米给药系统中药物释放的一种方法。Boyd BJ^[29]比较了采用加压超滤法测定脂溶性药物Diazepam纳米立方液晶的体外释放度,认为加压超滤法测定药物的体外释放度优于透析法,避免了透析法由于透析袋的阻滞作用而使释放滞后的现象,并认为加压超滤法可作为一种常规方法推广到其他纳米给药系统药物。Wallace SJ等^[30]比较了透析法、离心法和加压透析法测定纳米脂质体中药物多黏菌素的释放度,结果显示采用离心法时上清液中脂质体保留较多,达到2.9%;而采用常压透析法时由于药物不能很好地从透析膜中扩散出来,在测定药物释放度时则出现药物缓慢释放现象,最后研究者认为加压透析法更适合测定纳米给药系统中药物的体外释放度。

2.4.3 扩散池法 扩散池法是指采用扩散池装置,使用透析膜来测定纳米给药系统中药物体外释放度的一种方法。Franz扩散池、Valia-Chien水平扩散池和流通扩散池常被用来测定纳米给药系统的药物体外释放度。测定时,样品池中放置纳米给药系统混悬液,接收池为释放介质储存处,在不同时间点于接收池内取样测定释放度,并同时补充新鲜释放介质。Orasugh JT等^[31]使用Franz扩散池和醋酸纤维素膜测定酮咯酸氨丁三醇从纳米复合材料中的释放度,结果显示在8 h内药物累积释放了80%。同样,Andreani T等^[32]采用Franz扩散池法测定PEG包覆的二氧化硅纳米粒给药系统中胰岛素的体

外释放度,将pH 6.8的PBS或pH 2.0的盐酸/氯化钾缓冲液用作接收池的接收释放介质,温度保持在37℃,将300 mL纳米粒(15 mg)应用于含有7 mL缓冲液的供体隔室进行测定,结果显示胰岛素的释放在pH 2.0和pH 6.8的溶液中无显著性差异($P>0.05$)。

2.4.4 原位法 原位法是一种在线检测纳米给药系统中药物体外释放度的一种方法。由于工业自动检测系统的兴起,研究者可在线检测纳米给药系统中药物的体外释放度,如采用比浊法^[33]、激光衍射法^[34]、电化学法^[35]等检测纳米给药系统药物的体外释放度。这些方法不会影响药物的释放、造成微粒的损失,可直接测定药物的体外释放度,但其局限为药物释放的变化可能不会与响应值一一对应,响应灵敏度偏低。

迄今为止,测定纳米给药系统中药物体外释放度的方法很多,但是各种方法具有各自的优缺点,在方法选择的过程中应充分考虑纳米给药系统的类型以及释放的条件等。针对不同纳米给药系统选择合适的方法能更好地控制纳米给药系统中药物的质量及预测其体内释放行为。

3 体外释放度数学模型的拟合及体外释放-体内行为相关性研究

3.1 数学模型的拟合

目前,药物体外释放动力学的常用数学模型主要包括零级动力学模型、一级动力学模型、Higuchi模型、Weibull模型等。纳米给药系统动力学模型的建立对阐述其体外释放的机制非常重要。Barzegar-Jalali M等^[36]对文献报道的32种药物的106个纳米给药系统(主要包括纳米粒、纳米囊、纳米晶和纳米乳)药物的体外释放数据进行了13种动力学数学模型拟合,结果Reciprocal powered time模型为纳米给药系统药物体外释药的最佳动力学模型,其次为Weibull模型及Logistic模型。Zeng L等^[37]建立纳米脂质体的体外释放模型时结合药物本身释放情况及药物与载体的相互作用,提出三维动力学体外释放模型更加适合纳米给药系统药物体外释放的模型拟合;进一步在不同的纳米给药系统药物中进行试验后,认为该种模型适合多种纳米给药系统药物的拟合,而且简单、易推广。

3.2 纳米给药系统中药物体外释放-体内相关性研究

体内外相关性是指用一种数学模型描述药物体外释放行为与药物体内响应(如血药浓度或者药物的吸收量)的相关性。建立纳米给药系统中药物体内外相关性,可通过体外释放很好地预测药物在体内的行为,减少临床用药的风险^[38]。由于纳米给药系统中药物体内行为的复杂性,体内外相关性的研究也相对较少。Jain P等^[1]提出体内外相关性建立的困难可能是因为没有考虑纳米粒-蛋白冠对体内纳米给药系统中药物释放的影响。

Kumar R等^[39]观察了吡哆美辛纳米粒的体外释放(透析袋法)与Wagner-Nelson法拟合的大鼠体内药物血药浓度的相关性,认为两者为A级点对点线性相关, R^2 大于0.981,提示纳米给药系统中药物体外的释放与药物体内血药浓度的相关性良好,药物体外释放曲线可以预测体内行为。Tiware R等^[40]认为,辛伐他汀纳米粒药物体外释放与体内药物吸收数据的相关性为A级点对点线性相关, R^2 大于0.941,提示两者相关性良好。

由于临床试验的成本高、风险大,而建立体内外试验的相关性可通过体外试验预测体内行为,故这已成为目前研究的热点。然而,由于纳米给药系统药物体内释药的复杂性,体外试验所建立的释放方法不能完全模拟体内行为,以致体内外的相关性研究较少。因此,建立体内外相关性,还需要进一步分析纳米给药系统药物的体内环境及药物释放的影响因素,以完善体外释放测定方法。

4 结语

测定药物体外释放行为的最主要目的是建立体内外相关性,预测药物在体内的行为,评价药物的质量。然而由于纳米给药系统本身结构及体内行为的复杂性,使各测定方法都具有一定的局限性,已有的体外释放测定方法并不能完全模拟体内环境,难以建立体内外相关性^[41]。在美国药物科学家协会、美国FDA和美国药典委员会联合召开的“非肠道持续释放及控制释放系统质量控制及实施”专题会议中,指出由于纳米给药系统的复杂性,目前并没有非常合适的方法测定纳米给药系统药物的释放行为^[8]。因此,笔者认为在未来的研究中,可通过在药物体外释放测定的释放介质中引入体内蛋白、在释放测定过程中设计模拟纳米给药系统在体内的分布特性、通过控制测定装置孔隙大小等方面减小对粒径的影响,使纳米给药系统中药物体外释放的测定方法更加完善;同时,通过进一步完善体外释药模型拟合、体内外相关性研究,使药物体外释放能更好地预测其体内行为。纳米给药系统药物体外释放度测定标准的建立是纳米给药系统药物商业化亟需解决的问题,释放标准的建立将为纳米给药系统药物更好地应用于临床诊断、治疗和预防人类疾病提供依据。

参考文献

- [1] NOTHNAGEL L, WACKER MG. How to measure release from nanosized carriers?[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018. DOI:10.1016/j.ejps.2018.05.004.
- [2] PEER D, KARP JM, HONG S, et al. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy[J]. *Nat Nanotechnol*, 2007, 2(12): 751-760.
- [3] 王岚, 刘颖, 冯年平. 脂质纳米粒给药系统体外释放方法研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(18): 350-356.
- [4] DOKOUMETZIDIS A, MACHERAS P. A century of dis-

- solution research: from Noyes and Whitney to the biopharmaceutics classification system[J]. *Int J Pharm*, 2006, 321(1/2):1-11.
- [5] D'SOUZA S. A review of in vitro drug release test methods for nano-sized dosage forms[J]. *Adv in Pharm*, 2014. DOI:10.1155/2014/304757.
- [6] 谢元彪,岳鹏飞,但济修,等.纳米制剂体外释放度评价方法的研究进展[J].*中国药学杂志*,2016,51(11):861-866.
- [7] PENG Q, WEI XQ, YANG Q, et al. Enhanced biostability of nanoparticle-based drug delivery systems by albumin corona[J]. *Nanomedicine:Lond*, 2015, 10(2):205-214.
- [8] SHEN J, BURGESS DJ. In vitro dissolution testing strategies for nanoparticulate drug delivery systems: recent developments and challenges[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2013, 3(5):409-415.
- [9] JAIN P, PAWAR RS, PANDEY RS, et al. In-vitro in-vivo correlation (IVIVC) in nanomedicine: is protein corona the missing link?[J]. *Biotechnol Adv*, 2017, 35(7):889-904.
- [10] POURJAVADI A, TEHRANI ZM, MAHMOUDI N. The effect of protein corona on doxorubicin release from the magnetic mesoporous silica nanoparticles with polyethylene glycol coating[J]. *J Nanopart Res*, 2015, 17(4):197-211.
- [11] CARACCIOLO G. Liposome-protein corona in a physiological environment: challenges and opportunities for targeted delivery of nanomedicines[J]. *Nanomedicine*, 2015, 11(3):543-557.
- [12] CHO EJ, HOLBACK H, LIU KC, et al. Nanoparticle characterization: state of the art, challenges, and emerging technologies[J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(6):2093-2110.
- [13] ZENG L, AN L, WU X. Modeling drug-carrier interaction in the drug release from nanocarriers[J]. *J Drug Deliv*, 2011. DOI:10.1155/2011/370308.
- [14] NIE S. Understanding and overcoming major barriers in cancer nanomedicine[J]. *Nanomedicine:Lond*, 2010, 5(4):523-528.
- [15] ZAMBITO Y, PEDRESCHI E, DI COLO G. Is dialysis a reliable method for studying drug release from nanoparticulate systems? A case study[J]. *Int J Pharm*, 2012, 434(1/2):28-34.
- [16] SEZER AD, AKBUĞA J, BAŞ AL. In vitro evaluation of enrofloxacin-loaded MLV liposomes[J]. *Drug Deliv*, 2007, 14(1):47-53.
- [17] 王智勇,张金录,陈岩,等.3种香豆素6纳米微粒的制备及其体外释药特性研究[J].*中国药房*,2012,23(45):4266-4268.
- [18] ABDEL-MOTTALEB MM, NEUMANN D, LAMPRECHT A. In vitro drug release mechanism from lipid nanocapsules(LNC)[J]. *Int J Pharm*, 2010, 390(2):208-213.
- [19] ABDEL-MOTTALEB MM, LAMPRECHT A. Standardized in vitro drug release test for colloidal drug carriers using modified USP dissolution apparatus I [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2011, 37(2):178-184.
- [20] MODI S, ANDERSON BD. Determination of drug release kinetics from nanoparticles: overcoming pitfalls of the dynamic dialysis method[J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(8):3076-3089.
- [21] XU X, KHAN MA, BURGESS DJ. A two-stage reverse dialysis in vitro dissolution testing method for passive targeted liposomes[J]. *Int J Pharm*, 2012, 426(1/2):211-218.
- [22] WANG JX, SUN X, ZHANG ZR. Enhanced brain targeting by synthesis of 3',5'-dioctanoyl-5-fluoro-2'-deoxyuridine and incorporation into solid lipid nanoparticles[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2002, 54(3):285-290.
- [23] AMOOZGAR Z, PARK J, LIN Q, et al. Low molecular-weight chitosan as a pH-sensitive stealth coating for tumor-specific drug delivery[J]. *Mol Pharm*, 2012, 9(5):1262-1270.
- [24] ABOUELMAGD SA, SUN B, CHANG AC, et al. Release kinetics study of poorly water-soluble drugs from nanoparticles: are we doing it right? [J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(3):997-1003.
- [25] D'SOUZA SS, DELUCA PP. Methods to assess in vitro drug release from injectable polymeric particulate systems [J]. *Pharm Res*, 2006, 23(3):460-474.
- [26] SIEVENS-FIGUEROA L, PANDYA N, BHAKAY A, et al. Using USP I and USP IV for discriminating dissolution rates of nano-and microparticle-loaded pharmaceutical stripfilms[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2012, 13(4):1473-1482.
- [27] HENG D, CUTLER DJ, CHAN HK, et al. What is a suitable dissolution method for drug nanoparticles?[J]. *Pharm Res*, 2008, 25(7):1696-1701.
- [28] SUN B, TAHA MS, RAMSEY B, et al. Intraperitoneal chemotherapy of ovarian cancer by hydrogel depot of paclitaxel nanocrystals[J]. *J Control Release*, 2016, 235(8):91-98.
- [29] BOYD BJ. Characterisation of drug release from cubosomes using the pressure ultrafiltration method[J]. *Int J Pharm*, 2003, 260(2):239-247.
- [30] WALLACE SJ, LI J, NATION RL, et al. Drug release from nanomedicines: selection of appropriate encapsulation and release methodology[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2012, 2(4):284-292.
- [31] ORASUGH JT, SAHA NR, SARKAR G, et al. Synthesis of methylcellulose/cellulose nano-crystals nanocomposites: material properties and study of sustained release of ketorolac tromethamine[J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 188(5):168-180.
- [32] ANDREANI T, DE SOUZA AL, KIILL CP, et al. Preparation and characterization of PEG-coated silica nanoparticles for oral insulin delivery[J]. *Int J Pharm*, 2014, 473

狗脊的品种和产地变迁的本草考证^Δ

温子帅*,李新蕊,齐兰婷,李嘉诚,马东来,郑玉光[#](河北中医学院药学院,石家庄 050090)

中图分类号 R281 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)04-0553-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.04.24

摘要 目的:通过对狗脊品种和产地变迁进行本草考证,为其资源的开发与应用提供参考。方法:查阅历代本草著作,从品种和产地变迁两个方面对狗脊进行考证。结果与结论:历代本草中记载的狗脊有3种,即百合科植物长托菝葜(*Smilax ferox* Wall. ex Kunth)、乌毛蕨科植物狗脊蕨(*Woodwardia japonica* (L. f.) Sm.)、蚌壳蕨科植物金毛狗脊(*Cibotium barometz* (L.) J. Sm.)。南朝梁陶弘景《名医别录》最早记载的狗脊产地为河北(常山)太行山脉的山谷中。自汉代至今,狗脊的品种发生变化,其产地也由河北逐渐向四川、浙江等地变迁,现主要分布于我国河北、山东、四川、浙江等地。从汉代至今,狗脊的品种发生了变化;综合古籍文献的考证,清代吴其濬、张志聪等记载的狗脊与2015年版《中国药典》(一部)收录的狗脊品种一致,均为蚌壳蕨科植物金毛狗脊(*C. barometz* (L.) J. Sm.)的干燥根茎。

关键词 狗脊;品种;产地变迁;本草;考证

狗脊来源为蚌壳蕨科植物金毛狗脊(*Cibotium barometz* (L.) J. Sm.)的干燥根茎,又称金毛狗脊、金狗脊、金扶金、金丝毛、百枝等^[1]。2015年版《中国药典》(一部)记载,狗脊具有祛风湿、补肝肾、强腰膝的功效,为治疗骨科疾病的常用药材之一^[1-2]。临床药理研究表明,狗脊及其提取部位具有多种生物活性,主要包括预防和治疗骨质疏松、抗炎、抑制血小板聚集、镇痛、止血、抗氧化及抗癌等作用^[3-5]。狗脊中主要含有芳香族类、皂苷类、挥发油类、糖及糖苷类、蕨素类、黄酮类、酚酸类、氨基酸

类化合物^[6-7]。通过蒸制、酒制、盐制等炮制后的狗脊,由于总酚酸含量增加,其补肝肾、强腰膝的作用也会相应增强^[8]。

然而,从汉代至今,对狗脊的品种与产地记载多有出入,颇为混乱。目前,市售狗脊药材均为野生资源,但由于其受环境影响较大,野生资源逐渐减少,因此其原植物已被列入国家二级保护植物^[9-10]。鉴于此,笔者查阅历代本草著作,从品种和产地变迁两个方面对狗脊进行考证,以期为其资源的开发与应用提供参考。

(1/2):627-635.

- [33] CRISP MT, TUCKER CJ, ROGERS TL, et al. Turbidimetric measurement and prediction of dissolution rates of poorly soluble drug nanocrystals[J]. *J Control Release*, 2007, 117(3):351-359.
- [34] ANHALT K, GEISLER S, HARMS M, et al. Development of a new method to assess nanocrystal dissolution based on light scattering[J]. *Pharm Res*, 2012, 29(10):2887-2901.
- [35] AKHLAGHI SP, TIONG D, BERRY RM, et al. Comparative release studies of two cationic model drugs from different cellulose nanocrystal derivatives[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 88(1):207-215.
- [36] BARZEGAR-JALALI M, ADIBKIA K, VALIZADEH H,

et al. Kinetic analysis of drug release from nanoparticles [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2008, 11(1):167-177.

- [37] ZENG L, WU X. Modeling the sustained release of lipophilic drugs from liposomes[J]. *Applied Physics Letters*, 2010, 97(7):332-347.
- [38] 包圆圆,张琪,吴闻哲.体内体外相关性的评价方法及应用[J].*中国医药工业杂志*,2017,48(5):638-643.
- [39] KUMAR R, NAGARWAL RC, DHANAWAT M, et al. In-vitro and in-vivo study of indomethacin loaded gelatin nanoparticles[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2011, 7(3):325-333.
- [40] TIWARI R, PATHAK K. Nanostructured lipid carrier versus solid lipid nanoparticles of simvastatin: comparative analysis of characteristics, pharmacokinetics and tissue uptake[J]. *Int J Pharm*, 2011, 415(1/2):232-243.
- [41] SIEWERT M, DRESSMAN J, BROWN CK, et al. FIP/AAPS guidelines to dissolution/in vitro release testing of novel/special dosage forms[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2003, 4(1):863-869.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81803762);国家中医药管理局中药资源普查项目(No.Z13508000022);孙宝惠全国名老中医药传承工作室基金项目(No.7002016008005);中央本级重大增减支项目(No.2060302)

* 硕士研究生。研究方向:中药资源与鉴定。电话:0311-89926314。E-mail:wenzishuai802@163.com

通信作者:教授,硕士。研究方向:中药资源学。电话:0311-89926314。E-mail:zyg314@163.com

(收稿日期:2018-05-25 修回日期:2018-12-25)

(编辑:余庆华)