· 药理实验与临床观察 ·

麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸和麝香保心丸的药效动力学

宋洪涛[1],郭 涛[1],张汝华[2],胡海洋[2],李 铣[2],陈宪英[1*]
(1. 沈阳军区总医院,辽宁 沈阳 110016; 2. 沈阳药科大学,辽宁 沈阳 110016)

摘 要: 目的 探讨麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸和麝香保心丸的药效动力学参数。方法 以大鼠心肌营养性血流量为效应指标进行测定。结果 麝香保心丸在大鼠体内呈一室模型特征,其最低起效剂量为 0.54 mg/kg,效应呈现半衰期为 0.53 h,效应消除半衰期为 1.21 h,药效作用期为 3.48 h,效应达峰时间为 1.13 h,效量吸收半衰期为 0.23 h,消除半衰期为 1.47 h,达峰时间为 0.88 h。统计矩结果表明麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸和麝香保心丸的平均效应维持时间分别为 5.05 h和 2.33 h,效量平均滞留时间分别为 7.70 h和 3.21 h,麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸的效量相对生物利用度为 104.03%。结论 麝香保心丸在体内具有吸收快、消除快和作用维持时间较短的特点,而麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸在体内具有起效迅速、药效持久、缓和的特征。

关键词: 麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸;麝香保心丸;心肌营养性血流量;药效动力学
中图分类号: R285.61 文献标识码: B 文章编号: 0253-2670(2002)09-0810-04

Studies on pharmacokinetics of Musk Protecting Heart Pellets with pH-dependent gradient-release and Musk Protecting Heart Pills

SONG Hong-tao[1], GUO Tao[1], ZHANG Ru-hua[2], HU Hai-yang[2], LI Xian[2], CHEN Xian-ying[1]
(1. General Hospital in Shenyang Military Region, Shenyang 110016, China;
2. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract **Object** To investigate the pharmacokinetic parameters of Musk Protecting Heart Pellets with pH-dependent gradient-release (MPHP-pH) and Musk Protecting Heart Pills (MPHP). **Methods** The cardiac muscle nutritional blood flow in rat was measured as effective index. **Results** It was one-compartment model when the rat was ig MPHP. The minimal effecting dose was 0.54 mg/kg, the present half-life, the elimination half-life, medicinal effect and the peak time of effective action were 0.53, 1.21, 3.48 and 1.13 h, respectively. The absorption half-life, elimination half-life and peak time of effective dose were 0.23, 1.47 and 0.88 h, respectively. Statistical moment analysis showed that the mean residence time mean residence time (MRT) of effective action were 5.05 h for MPHP-pH and 2.33 h for MPHP, the MRT of effective dose were 7.70 h for MPHP-pH and 3.21 h for MPHP. The relative bioavailability of effective dose for MPHP-pH was 104.03%. **Conclusion** MPHP has the characteristics of fast absorption, fast elimination and short effective action time. Whereas MPHP-pH has the characteristics of fast absorption, protonged and relaxed effective action compared with MPHP.

Key words Musk Protecting Heart Pellets with pH-dependent gradient-release (MPHP-pH); Musk Protecting Heart Pills (MPHP); cardiac muscle nutritional blood flow; pharmacokinetics

中药药物动力学的研究是中药制剂现代化研究的一个重要组成部分,其对阐述中药方剂的组方原理、进行新药开发、工艺筛选、剂型改革、质量评定、指导临床合理用药以充分发挥中药方剂的疗效等均具有重要意义。目前,中药药动学研究的基本方法主要分为体内药物浓度法和生物效应法[1]。

麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸是由麝香、人参、蟾酥、冰片等 7味药材制成的具有 pH依赖性质的复方中药缓释制剂,因其成分复杂,服用剂量小,指标性成分含量很低,用体内药物浓度法研究其药动学难度很大,本实验采用麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸产生的增加大鼠心肌营养性血流量的

* 收稿日期: 2002-02-05
基金项目: 辽宁省博士启动基金资助课题 (No. 2001102042)
作者简介: 宋洪涛 (1968-),男,山东肥城人,博士,副主任药师,1989年 7月毕业于第二军医大学药学院,获学士学位; 1996年 7月毕业于第二军医大学研究生院,获硕士学位; 2000年 11月毕业于沈阳药科大学,获博士学位。现主要从事于缓、控释制剂的研究,已在国内外学术期刊上发表论文 40余篇,获辽宁省科技进步三等奖 1项,军队科技进步三等奖 2项。Tel (024) 23051749, Fax (024) 23897073, E-mail: sohotd@sohu.com

药理效应为指标,测定了麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸的药效动力学参数,并与其原剂型麝香保心丸进行了比较。

1 材料与仪器

Wistar大鼠,雌雄兼用,(200± 20) g,沈阳军区总医院动物实验科提供,医动字第 ADW 95014号。麝香保心丸,批号 G991002063,上海中药制药一厂;麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸,自制;^{99m}Tc-甲氧基异丁基异腈 (^{99m}Tc-MIBI),北京原子能所无锡原子医学研究所。DFM-96型多管放射免疫计数器,合肥众成机电技术公司。

2 实验方法

2.1 实验分组及给药:将 270只大鼠,随机分为 27组,每组 10只,人与大鼠换算系数为 0.018,经换算大鼠服用麝香保心丸的临床等效剂量约为 4 mg/kg,pH依赖型梯度释药微丸的临床等效服用量约为 16 mg/kg (相当于麝香保心丸 6 mg/kg)。为方便比较,以下 pH依赖型梯度释药微丸的服用剂量折算为麝香保心丸的剂量进行计算。① 空白对照组,ig 0.5% 羧甲基纤维素钠 (CMC-Na) 溶液;② 麝香保心丸组,将丸剂研细后混悬于 0.5% CMC-Na溶液中 ig;③ 麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸组,采用自制的不锈钢灌胃器将微丸整体 ig,以保证剂型的完整。

2.2 效应测定方法:在大鼠处死前 5 min尾 iv 0.5 mL ^{99m}Tc-MIBI (1 kBq),大鼠脱颈椎处死后取出心脏,纵横剪开,留取心室,用生理盐水洗净,以 DFM-96型多管放射免疫计数器测定 1 min脉冲记数 (CPM)。以心肌对 ^{99m}Tc-MIBI的摄取相对增加百分率来表示心肌营养性血流量的增加值 (即药理效应值)[2,3],计算公式如下:

^{99m}Tc-MIBI摄取相对增加百分率 (%) = (给药组 CPM - 对照组 CPM) ÷ 对照组 CPM × 100%

2.3 建立时间-效应曲线:麝香保心丸组,取 9组大鼠,在 ig后 0, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0 h时处死大鼠;麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸组,取 12组大鼠,在 ig后 0, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 12.0 h时处死大鼠,剖取心脏,测定大鼠心肌对 ^{99m}Tc-MIBI的摄取相对增加百分率,分别建立时间-效应曲线。

2.4 建立剂量-效应曲线:取 6组大鼠,第 1~ 5组分别按临床等效剂量的 1/2, 1, 2, 4, 8倍 (2, 4, 8, 16, 32 mg麝香保心丸/kg) ig,并于效应达峰时间点处死,测定不同剂量下的效应;第 6组为空白对照组。

2.5 药物动力学参数的计算[4-6]

2.5.1 时效过程的有关药动学参数:① 以效应和服用剂量的对数作图,求出量效方程:$E = A + a\log D$,斜率为 a,截距为 A,则最低起效剂量 $X_{min} = \log^{-1}(-A/a)$。② 以时间和摄取相对增加百分率 (%)的对数作图,求出消除相方程:$\log E = B - bt$,斜率为 b,则效应消除速率常数 $k'_e = -2.303\,b$,效应消除半衰期 $T'_{1/2(k'_e)} = 0.693/k'_e$。效应作用期 $T_d = 1nX_0/k'_e - 1nX_{min}/k'_e$ (X_0为给药剂量)。③ 以时间和摄取相对增加百分率 (%)作图,选择实数数据中最大效应 E_i左右的 3点 (t_{i-1}, E_{i-1}), (t_i, E_i) 和 (t_{i+1}, E_{i+1}),用以上 3点代入抛物线 $E_i = P + Qt_i + Rt_i^2$,得:

$$E_{i-1} = P + Qt_{i-1} + Rt_{i-1}^2$$

$$E_i = P + Qt_i + Rt_i^2$$

$$E_{i+1} = P + Qt_{i+1} + Rt_{i+1}^2$$

解上述三元 (P Q R) 线性方程组,得 P Q R值,则 $T_{max} = -Q/2R$,由公式

$$T_{max} = \frac{2.303\log(k_a/k_e)}{k_a - k_e}$$

求出效应呈现速率常数 k'_a。则效应呈现半衰期 $T_{1/2(k'_a)} = 0.693/k_a$。

2.5.2 时间-有效药量过程的有关药动学参数:在时效实验中,将各时间点的摄取相对增加百分率代入量效方程,求出相应的"剂量值",作为体存的有效药量 (简称效量),以时间和相应的效量对数绘制效量时程曲线。对麝香保心丸组运用 3P87药动学程序进行房室模型判断,并计算有关药动学参数;对麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸组由于其效量时程曲线复杂,仅采用 Excel计算其统计矩。

3 结果

3.1 增加心肌营养性血流量的剂量-效应方程:心肌营养性血流量增加量的大小以心肌对 ^{99m}Tc-MIBI的摄取相对增加百分率来表示,实验表明,麝香保心丸及其 pH依赖型梯度释药微丸均能引起正常大鼠心肌营养性血流量的增加,其峰时一般在药后 1 h,于峰时测得的摄取相对增加百分率呈显著的量效关系 (图 1),其量效方程为:$E = 41.727\log D + 11.019$, $r = 0.9931$。

3.2 增加心肌营养性血流量的时间-效应曲线:以相当于临床等效剂量给大鼠 ig后,于设定时间处死大鼠,剖取心脏测定心肌对 ^{99m}Tc-MIBI的摄取相对增加百分率,得时效曲线 (图 2, 3)。

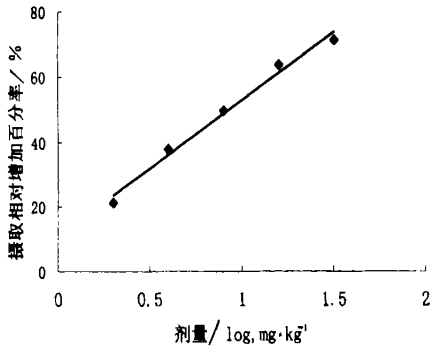

图 1 给大鼠 ig麝香保心丸增加心肌营养性血流量的剂量-效应曲线

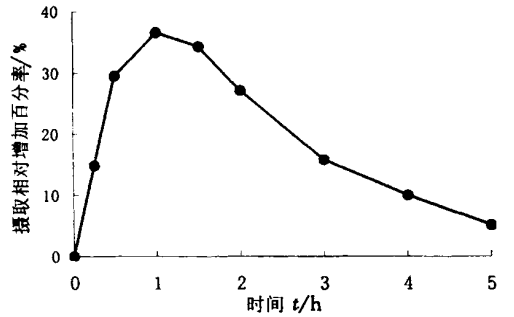

图 2 给大鼠 ig麝香保心丸后增加心肌营养性血流量的时间-效应曲线

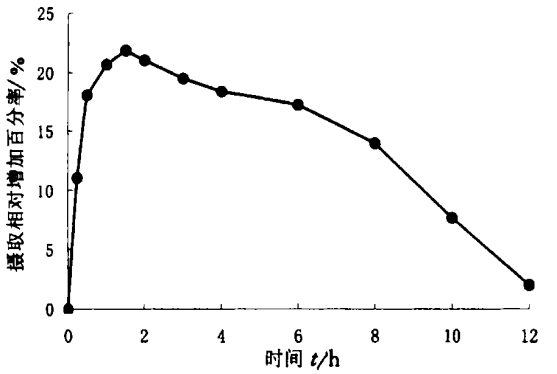

图 3 给大鼠 ig麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸后增加心肌营养性血流量的时间-效应曲线

对于麝香保心丸组以时间和摄取相对增加百分率的对数作图,求出效应消除相方程为: $\log E = 1.9618 - 0.2488t$, $r = 0.9938$,其时效过程的有关药效动力学参数见表 1。

对于麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸组,由于其时效曲线不适用于隔室模型分析,故采用统计矩方法进行分析,为了便于比较,同时列出了麝香保心丸组的统计矩(表 2)。结果显示,麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸的药效作用维持时间比麝香保心丸有了显著延长,但从时效曲线可以看出,其最大效应值有所降低,达峰时间有所延长。

表 1 给大鼠 ig麝香保心丸后增加心肌营养性血流量时效过程的药动力学参数

参数	单位	数值
X_0	mg/kg	4
X_{min}	mg/kg	0.54
k_a'	h^{-1}	1.30
$T_{1/2}'(ka')$	h	0.53
K_e'	h^{-1}	0.57
$T_{1/2}'(ke')$	h	1.21
T_d'	h	3.48
T_{max}'	h	1.13

表 2 给大鼠 ig麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸和麝香保心丸后增加心肌营养性血流量时效过程的统计矩

药 物	$AUC_{0\to\infty}$ (%·h)	$AUMC_{0\to\infty}$ (%·h^2)	MRT (h)
麝香保心丸	107.617	250.244	2.325
麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸	177.462	896.606	5.052

3.3 增加心肌营养性血流量的时间-效量曲线: 通过量效、时效曲线的转换,得到了 2种制剂的时间-效量曲线(图 4, 5)。将麝香保心丸的时间-效量曲线,通过 3P87药动学软件进行处理,判定为一室模型,表 3列出了相关的药动学参数。对于麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸组,由于其时间-效量曲线比较复杂,只计算了其统计矩,同时计算了麝香保心丸组的统计矩以比较(表 4)。结果显示,与麝香保心丸相比,麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸的效量显著降低,在体内存留时间显著延长。

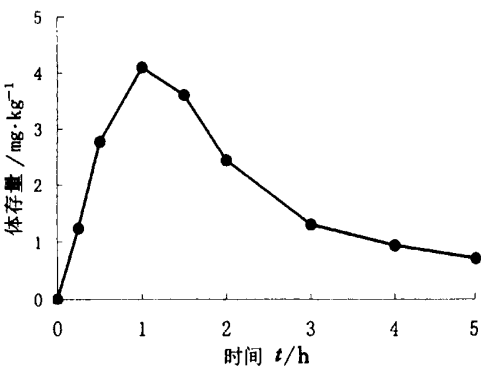

图 4 给大鼠 ig麝香保心丸后增加心肌营养性血流量的时间-效量曲线

表 3 给大鼠 ig麝香保心丸后增加心肌营养性血流量时间效量过程的药动学参数

参数	单位	数值
A	mg/kg	5.95
k_a	h^{-1}	3.06
k_e	h^{-1}	0.47
$T_{1/2ka}$	h	0.23
$T_{1/2ke}$	h	1.47
AUC	mg/kg·h	10.71
T_{max}	h	0.88
C_{max}	mg/kg	3.58

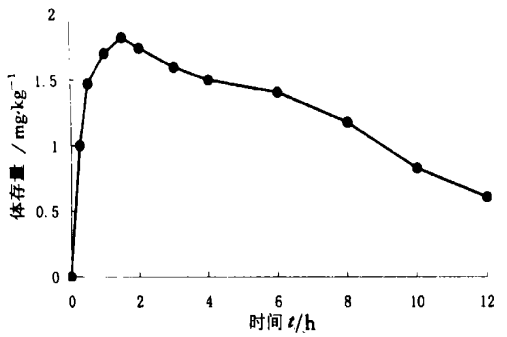

图 5 给大鼠 ig麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸后增加心肌营养性血流量的时间-效量曲线

表 4 给大鼠 ig麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸和麝香保心丸后增加心肌营养性血流量时间效量过程的统计矩

药 物	$AUC_{0\to\infty}$ (mg/kg·h)	$AUMC_{0\to\infty}$ (mg/kg·h²)	MRT (h)
麝香保心丸	12.073	38.684	3.204
麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸	18.840	145.148	7.704

3.4 两种制剂的相对生物利用度: 由于 2种制剂的服用剂量不等,故按下式计算相对生物利用度。

$$F_{rel}(\%) = \frac{(AUC/X_0)_{被测制剂}}{(AUC/X_0)_{参比制剂}} \times 100\%$$

已知麝香保心丸的服用剂量为 4 mg,麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸的服用剂量以麝香保心丸计为 6 mg,故经计算得麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸对麝香保心丸的效量相对生物利用度为: 104.03%。

4 讨论

中药及其方剂的药理作用往往是多方面的,其某种作用的药动学过程并不能完全代表该药的全部作用特点,往往同一方剂其药效指标不同,所得的相应药动学参数有较大差异,这也揭示同一方剂中不同的药理效应具有不同的作用物质基础。因此,研究中药药动学,其药效指标应是中药的主要作用,而且要尽可能与临床用药目的相一致,同时还要注意药效指标要明确易测、特异性好、灵敏度高、重复性好、个体差异小、有良好的量效关系等[1]。

麝香保心丸具有芳香温通、益气强心之功效,现代临床多用于心肌缺血引起的心绞痛、胸闷及心肌梗死。动物实验及临床研究表明,麝香保心丸具有较强的扩张狭窄的冠状动脉、增加冠脉血流量等作用[7,8]。因此,我们所选的增加心肌营养性血流量的指标反映了该制剂的主要作用,并且与临床用药目的相一致,实验进一步证明,该指标与剂量之间有着显著相关性。

由于麝香保心丸体积较大,无法将药丸整体给大鼠 ig,故实验中我们采用将丸剂研细后混悬于 0.5% CMC-Na溶液后 ig的方法,体外溶出实验结果表明,麝香保心丸中脂溶性成分冰片在人工胃液中累积释药的 t_{50}值约为 10 min[9],因此,该种 ig方法虽然不能反映丸剂在体内的崩解过程,但也可以基本反映该制剂在体内的作用过程。从时效曲线可以看出,麝香保心丸在体内呈一室模型特征,效应呈现半衰期为 0.53 h,效应消除半衰期为 1.21 h,药效作用期 3.48 h,说明该药在体内具有吸收快、消除快、作用维持时间较短等特点,这与临床应用观察结果是基本一致的。麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸的时效曲线显示,该缓释制剂在体内具有起效迅速、药效缓和而持久的特征,时间效应过程的统计矩结果表明,其平均效应维持时间 (5.05 h) 长于原丸剂 (2.33 h)。

由于增加心肌营养血流量仅是麝香保心丸药理作用的一方面,以此指标所求出的药效动力学参数与其他指标的药效动力学参数可能会有所差异,而以药效折算成效量为基础的参数可能更接近真实。

对时间效量过程,经 3P87处理判定,麝香保心丸的时间效量过程也属于一室模型,其效量的吸收半衰期为 0.23 h,消除半衰期为 1.47 h,达峰时间为 0.88 h,麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸在体内的生物相当效量的平均滞留时间 (7.70 h) 明显长于麝香保心丸 (3.21 h),麝香保心 pH依赖型梯度释药微丸对麝香保心丸的效量相对生物利用度为 104.03%。

参考文献:

[1] 宋洪涛,张汝华,郭 涛. 中药药物动力学研究概况与展望 [J]. 西北药学杂志, 1998, 13(3): 125-127.
[2] 陈宪英,裴著果,王凯庚,等. ^{99m}Tc-MIBI心肌断层显像定量分析心肌血流灌注和存活的研究 [J]. 中华核医学杂志, 1995, 15(1): 16-18.
[3] 陈 奇. 中药药理研究方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996.
[4] 富杭育,贺玉琢,周爱香,等. 以解热的药效法初探麻黄汤、桂枝汤、银翘散、桑菊饮的药物动力学 [J]. 中药药理与临床, 1992, 8(1): 1-4.
[5] 富杭育,架玉琢,周爱香,等. 以发汗的药效法再探麻黄汤、桂枝汤、银翘散、桑菊饮的药物动力学 [J]. 中药药理与临床, 1992, 8(5): 1-5.
[6] 卢贺起,张 智,魏雅川,等. 以药效法测定四物汤药动学参数的研究 [J]. 中药药理与临床, 1995, 11(1): 11-13.
[7] 储 敏,宋国秀. 麝香保心丸对狗和大鼠实验性心肌梗塞的保护作用 [J]. 中成药, 1996, 18(5): 30-31.
[8] 罗海明,戴瑞鸿,王受益,等. 麝香保心丸改善心肌缺血作用的核心脏影像学研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(6): 323-325.
[9] 宋洪涛,郭 涛,李 丽,等. 麝香保心丸中冰片的体外溶出度研究 [J]. 解放军药学学报, 1999, 15(2): 17-21.