

• 专论 •

中药提取物伴生物质的生物药剂学特性及其制剂学意义

郭立玮, 潘林梅, 朱华旭

(南京中医药大学 植物药研究与新药开发中心, 江苏 南京 210029)

摘要: 鉴于“提取物的复杂组成引起纯物质和植物提取物间的活性差异”, 这一特殊性质, 国际医药界关于“植物药的可比性评价”技术体系提出, 植物提取物可分为基本活性物质与伴生物质, 基本活性物质与其制剂的治疗特性完全或大体相关联, 伴生物质可影响活性物质从药物处方或植物提取物中的溶出和进一步吸收。以若干研究实例为切入点, 着重从中药复方提取物理化性质改变的角度, 探讨中药提取物伴生物质的生物药剂学特性及其制剂学意义; 必须强化提取物“伴生物质”意识, 避免盲目追求所谓“有效成分”, 而影响整体疗效; 从生物药剂学体内外相关性角度, 为寻找更加科学的中药药效物质精制分离手段指出了新的方向; 并提出“引入非线性复杂适应系统科学原理”是中药药剂学研究当务之急。

关键词: 中药提取物; 伴生物质; 生物药剂学; 精制分离

中图分类号: R283

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2007)09-1281-06

Characteristics of biopharmaceutics and significance of preparation in attendants of Chinese herbal extracts

GUO Li-wei, PAN Lin-mei, ZHU Hua-xu

(Centre for Research of Plant Medicine and Development of New Drugs, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

Key words: Chinese herbal extracts; attendants; biopharmaceutics; refining separation

近年来随着植物提取物在欧美国家医疗和保健领域的应用越来越广泛, 一个发人深思的重要问题摆在研究人员面前, 且日益受到关注: “提取物的复杂组成可引起纯物质和植物提取物间的活性差异。”这就意味着, 仅以某一成分或某几种成分的量来评价植物提取物的质量和有效性是片面而欠科学的。为此, 从事生物药剂学研究的德国科学家 Müller 教授在其专著《现代给药系统的理论和实践》中指出: “具有可比的药物质量(鉴别、纯度、剂量准确性、溶出速率和稳定性)是生物等效的基本前提条件。植物药通常为多种成分的混合物, 每种活性物质的组成和特性取决于质量、粉碎度、提取和干燥工艺等多种因素。另外, 由于种植(地理位置和施肥)和收获条件的不同, 必须考虑天然提取物的数量和质量产生的变化。上述因素均可影响药物的溶出或吸收, 致使药

物血浆浓度发生变化, 从而影响到生物等效性的正确评价^[1]。

鉴于植物药的这种特殊性质, 国际医药界关于“植物药的可比性评价”技术体系提出, 植物提取物可分为基本活性物质与伴生物质, 基本活性物质与其制剂的治疗特性完全或大体相关联。伴生物质可分为附加和无活性副产物。附加物质可增强或减弱基本活性物质的作用; 无活性副产物无药理作用, 其存在往往是不期望的。伴生物质可改变基本活性物质的理化性质, 从而影响到其生物药剂学参数, 特别是影响活性物质从药物处方或植物提取物中溶出和进一步吸收^[1]。以植物药为主体的中药(含复方), 其提取物不仅具有上述体系的基本属性, 还因处方“君、臣、佐、使”的配伍原理赋予“伴生物质”更丰富的内涵和更具弹性的广阔空间。一方面, 提取物中“臣、

收稿日期: 2007-02-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30572374); 江苏省中医药管理局科技项目(H05164)

作者简介: 郭立玮(1948—), 男, 福建上杭人, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为中药制备高新技术、中药生物药剂学, 近年致力于数据挖掘等复杂系统理论与技术在中医药领域的跨学科研究, 为构筑可体现中医药整体观念的中药药剂学理论与技术体系进行探索, 在中药复方精制分离技术及其安全、有效性等方面有较深入、系统的研究。自1997年以来主持中药分离及其集成技术、中药生物药剂学等领域的国家自然科学基金、国家“十五”攻关、国家“十一五”支撑项目、教育部博士学科点专项科研基金项目、国家中医药管理局重点项目、江苏省科委应用基础研究项目等10余项课题。发表论文80余篇, 其中SCI收录2篇; 主编《药物动力学方法与应用》。获江苏省科技进步3等奖3项、江苏省中医药科技进步一等奖2项、南京市科技进步一、二等奖各1项、江苏省第六届先进科技工作者; 发明专利4项, 新药证书2项。 E-mail: guoliwei815@yahoo.com.cn

佐、使”药贡献的部分可作为基本活性物质与“君”药的有关成分共同发挥多靶点治疗作用,从药动力学角度而言,“君、臣、佐、使”药中的效应成分则可能影响君药中有效成分的吸收、分布、消除^[2];另一方面,与基本活性物质共存的多种伴生物质,又因具有某些独特的性质而充当前者的天然辅料,对基本活性物质起着促进溶解与吸收的作用。本文以若干研究实例为切入点,着重从中药提取物物理化学性质改变的角度,探讨中药提取物伴生物质的生物药剂学特性及其制剂学意义。

1 提取物伴生物质对活性物质生物药剂学特性的影响

提取物的复杂组成可引起纯物质和植物提取物间的活性差异,其原因是:①伴生物质自身具有药理活性;②由于伴生物质的存在,活性物质的生物药剂学特征发生改变;③活性物质的药理活性和生物药剂学特征的其他变化。因此,伴生物质并非无用的非活性副产物,可将它们设计为“协同效应物”。影响生物利用度的物质,不仅是药效明确的化学成分,其他协同起效的化合物也很重要。如芦丁作为制剂给药,比分离得到的高纯度产品的药效高40倍,显示生物利用度显著提高^[3]; *Ammi visagae* 果实制备的一种植物制剂,较从中分离得到的纯品呋喃并色酮溶解度高^[4]。

1.1 提取物伴生物质对溶出的影响^[1]:植物提取物伴生物不仅影响活性作用的类型,而且作用起始、过程及作用强度均可由此而被改变。表1列举了一些对活性纯物质的溶解度有影响的植物提取物。如在由毛地黄叶制备地高辛的过程中,不同提取组分中的伴生物质对地高辛(37℃磷酸盐缓冲液 pH 5.5)的溶解度的影响不同,在伴生物质存在下,地高辛的溶解度可提高11倍。在0.1 mol/L HCl(37℃, 50 r/min)中阿密苊干燥提取物中大约有90%凯林(呋喃并色酮)在5 min内释放进溶液中,而纯物质在同样时间内仅有20%释放,该实验发现伴生物质可通过形成黏稠水不溶性层而阻止凯林的完全溶出。

表1 对活性纯物质的溶解度有影响的若干提取物

Table 1 Several extracts with effect on solubility of their active pure substances

植物提取物	纯物质
荞麦提取物	芦丁
醉椒干提取物	醉椒素
阿密苊干提取物	呋喃并色酮
铃兰提取物	铃兰素
洋地黄组分(麦他灵粗品)	麦他灵

天然伴生物质可提高溶出速率及溶解度的主要原因在于:①以胶团增溶或形成复合物等方式,使基本活性物质溶解度增加;②提取物中药物结晶度的改变;③粒径变小;④增加润湿性;⑤溶解介质的表面张力变小。

1.2 提取物伴生物质对吸收的影响^[1]:植物提取物伴生物质对活性物质吸收的影响例子很多。表2列举了一些可促进活性纯物质吸收的植物提取物。提取物伴生物质对活性物质吸收影响的机制可能是:增加药物在吸收部位的浓度;在缔合过程中药物亲脂性增加;改善膜通透性。但是,提取物伴生物质不总是提高活性物质的生物药剂学特性。如许多植物中的鞣酸与一些活性物质形成几乎不溶的复合物,从而使扩散速率低于纯物质;多糖类成分可在胃肠道中形成亲水性胶体膜,具有吸收屏障的作用;从紫花毛地黄叶分离的一种黏液复合物会迅速抑制地高辛的吸收。这些实例表明,提取物的组成确能影响药物的生物药剂学特性,但与其他药物处方相反,这些伴生物质的鉴别和定量基本均未知。

表2 可促进其活性纯物质吸收的若干植物提取物

Table 2 Extracts of several plants on promoting absorption of their active pure substances

植物提取物	纯物质
颠茄提取物	1-天仙子胺
桔梗提取物	抗坏血酸
醉椒干提取物	醉椒吡喃酮
铃兰提取物	铃兰毒苷
毛地黄组分(麦他灵粗品)	麦皂素

笔者曾以黄连解毒汤不同药味组合中盐酸小檗碱吸收情况为例探讨提取物伴生物质对活性物质吸收的影响。

实验方法:以A、B、C、D各代表黄连解毒汤的组方药味黄连、黄柏、黄芩、栀子,进行体内吸收研究的组合分别为:①黄连与黄柏(AB);②黄连、黄柏及黄芩(ABC);③黄连、黄柏与栀子(ABD);④黄连、黄柏、黄芩与栀子(ABCD)。以大鼠为研究对象。

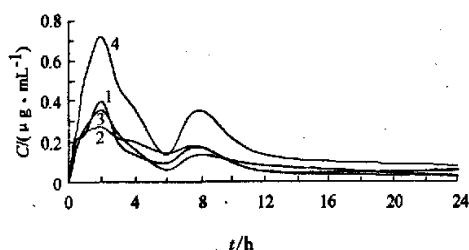
动物分组及给药量:实验用大鼠质量均在(250±20)g,按随机数分组,给药前禁食12 h,自由饮水。灌胃给予不同组合的样品。样品1(AB):经精制的样品0.200 g/只(约含盐酸小檗碱50 mg);样品2(ABC):经精制的样品0.760 g/只(约含盐酸小檗碱50 mg);样品3(ABD):经精制的样品0.493 g/只(约含盐酸小檗碱50 mg);样品4(ABCD):经精制的样品0.890 g/只(约含盐酸小檗碱50 mg)。

采血样方法:摘眼球取血。灌胃后0.25、0.5、1、

2、3、4、6、8、12、24 h 采血。每采血点 3 只大鼠。

血样处理后采用 HPLC 法测定血药浓度。所测得的数据采用统计矩的方法,经由 PKBP-N1 软件处理得到药动学参数。

实验结果:各组合盐酸小檗碱药时曲线见图 1。有关实验数据经单因素方差分析及多重比较分析:前 3 个组合中盐酸小檗碱的 AUC 与全方盐酸小檗碱的 AUC 均存在显著性差异。在给予相同剂量盐酸小檗碱的情况下,全方盐酸小檗碱的 AUC 明显大于其他组合,说明其他成分对于盐酸小檗碱的吸收具有促进作用。临床上该方 4 味药组合应用的疗效明显优于单味生药及其他组合,应有其内在的科学性与合理性。即多个成分以合理的比例同时作用于机体时产生的药效要优于单个盐酸小檗碱的药效作用,在本试验中得到验证。换个角度来看,植物提取物伴生物质提高活性物质的生物药剂学特性也在本试验中得到了验证。



1-AB 2-ABC 3-ABD 4-ABCD

图 1 黄连解毒汤配伍中小檗碱药时曲线

Fig. 1 Concentration-time curve of berberine in Huanglian Jiedu Decoction compatibility

血清药物化学原理指出:“给药后的血清才是真正起作用的制剂,血清中含有的成分才是中药的体内直接作用的物质”^[6]。笔者认为,对于血管外给药来说,因为存在着“吸收”环节,制剂中未进入血清的物质对于药物的治疗作用乃至不良反应也是至关重要的。至于黄连解毒汤中的何种药材、药材中的何种成分对盐酸小檗碱的药动学行为产生影响,因为牵涉到生物药剂学的理论与技术,这里不做讨论。

2 中药提取物伴生物质的制剂学意义

2.1 正确认识“伴生物质”可能具有的功能:中药复方是根据中医理论和实践以及单味药功能、主治、性味,通过人工组合形成的具有疗效的相对安全的天然组合化学库。千百年来以水煎煮为主的中医服药方式体现了中药水提取液的安全性及有效性,也提示中药水提取液体系中存在天然、合理的药效物质,其中包括最优的化学成分种类与数量的组合比例关

系。这种关系既通过处方“君、臣、佐、使”的配伍原理所体现,也通过作为与“基本活性物质”共存的多种“伴生物质”对“基本活性物质”起着促进吸收作用而得到表达。中医治病的特点是复方用药,发挥多成分、多途径、多环节、多靶点的综合作用和整体效应。中药制剂的疗效在很大程度上取决于中药浸提、精制、分离等方法的选择是否恰当,工艺过程是否科学、合理。至少就目前所报道的情况来看,从制剂学的角度考虑,需要认识到多年来一直被视为“杂质”的中药提取物“伴生物质”,因其在制剂过程中与有关物质发生类似化学或物理化学反应,而可能具有下述功能^[6~8]。

2.1.1 本身具有或可增强活性作用:如麦角中的蛋白质分解成组胺、酪胺和乙酰胆碱等,均能增强麦角生物碱的缩宫作用;大黄中所含的鞣质能缓和和大黄的泻下作用,其流浸膏比单独服用大黄鞣质泻下作用缓和,不良反应小;人参、黄芪、枸杞子、猪苓等具补益作用的中药材中所含的多糖类成分,在增强人体免疫机能、抗癌等方面显示出较强的生物活性;天花粉蛋白质可用于中期妊娠引产;金龙胆草中含有的树脂具有镇咳平喘功能;鞣质在注射剂中应作为杂质去除,而在五倍子中是具收敛作用的成分。

2.1.2 助溶剂作用:常用的助溶剂可分为两大类:一类是某些有机酸及其钠盐,如甘草酸、苯甲酸钠、水杨酸钠、对氨基苯甲酸钠等;另一类为酰胺类化合物,如乌拉坦、尿素、烟酰胺、乙酰胺等。此类物质或类似成分在中药中广泛存在。如洋地黄中的皂苷可帮助洋地黄苷溶解和促进其吸收;葛根淀粉可使麻黄碱游离,增加溶解度;黄连流浸膏中小檗碱的量大大超过小檗碱的溶解度,也是由于助溶成分存在所致。

2.1.3 生成可溶性盐作用:如抗癌药槲皮素在水中溶解度很小,影响药物在体内的吸收和代谢,为此可将具有弱酸性基团的槲皮素与碱性精氨酸反应,形成槲皮素精氨酸复合物,可显著提高槲皮素的溶解度,从而提高槲皮素在体内的吸收与生物利用度。

2.1.4 类磷脂复合物作用:磷脂是一类存在于生物界的含磷酸根的脂类物质,按来源分植物磷脂和动物磷脂。其分子中羰基的氧原子有较强的得电子倾向,因此在一定条件下,可与药物形成复合物。磷脂复合物能改善一些药物的胃肠道吸收或经皮吸收,故可获得较高的血药浓度且体内消除较慢,使生物利用度显著提高。关于天然活性成分磷脂复合物生物利用度的研究有水飞蓟素、多萜醇(dolichol)、积雪草总皂苷(saponins from *Centella asiatica*)、黄芩

苷(baicalin)等,其磷脂复合物均不同程度表现出体内吸收好,生物利用度提高,作用时间延长,作用增强等特点。

2.1.5 类似赋形剂的作用:中药制剂中有选择地保留少量非药效物质,可起到赋形剂的作用。如含有大量淀粉的药材细粉可作为稀释剂和崩解剂,药物的稠浸膏黏性很强可作为黏合剂等。

因此,在设计、选择中药(尤其是口服制剂)的提取精制工艺时,必须强化提取物“伴生物”意识,不能盲目追求所谓“有效成分”,而影响整体疗效。

2.2 中药精制分离技术优选的又一重要判据:不同的提取、分离、纯化方法可得到不同的提取物“伴生物”,而“伴生物”组成成分的种类与数量的不同又导致提取物体系物理化学性质的不同,进而影响到“基本活性物质”的吸收。若能深入这一研究,建立起提取物体系物理化学参数与相关药物成分吸收的相关性数学模型,那么只要通过检测药物体系的物理化学参数,即能对其生物利用度有一定的评估。药物体系的物理化学性质与吸收的相关性主要有以下几方面。

2.2.1 pH值:给药体系的pH值不同可以改变药物尤其是弱电解质药物如盐酸小檗碱的电离度,从而影响药物透过生物膜的难易程度,未解离的分子型药物比离子型药物易于透过生物膜^[9]。

2.2.2 浊度:是水中大小、比重不同的悬浮物、胶体物质等对光所产生效应大小的表述,它可反映待处理体系中大小、比重不同的悬浮物、胶体物质的量。中药材通过煮煎、浸渍、醇提等方法得到的提取液是一种液固混合物,一般都含有药渣碎片等微粒以及大分子胶体等物质,通常澄明度较差,浊度较大^[10]。药液体系的浊度与其带电离子的多少有一定的关系,因而浊度亦可能对药物的吸收产生影响。

2.2.3 电导率:是衡量溶液体系离子多少的一个指标,也是描述胶体溶液体系变化的重要指标^[11],与中药提取液中的带电胶体粒子(如蛋白和鞣质)密切相关。有研究认为:形成离子对可促进带电药物的吸收。离子对在溶液中通过静电吸引所形成中性物质使电荷消失,药物的理化性质改变,亲脂性增强,易于药物透过生物膜。因而电导率是影响溶液中药物吸收的因素之一^[7]。

2.2.4 黏度:是度量流体黏性大小的物理量,又称黏性系数、动力黏度。黏度是流体的一种属性,不同流体的黏度值不同。在中药水提液中,高分子物质(如淀粉、黏液质、果胶等)的量与药液的黏度密切相

关。黄进等^[12]报道,药物体系的黏度对其吸收有一定影响。

分离是中医药领域的共性关键技术。依据中医药研究与应用的不同需要,中药的分离目标可以是单体成分、有效部位、有效组分等,所采用的分离手段则有膜分离、树脂吸附、超临界流体萃取、双水相萃取、分子蒸馏、亲和色谱等。但这些分离技术均源于其他学科领域,因为其自身的原理与中医药体系不能完全兼容,而存在以下两方面的基本问题:①应用范围受限制;②不一定在最优状态下工作。其后果是使分离产物无法准确、完整体现中药药效物质基础,也无法准确、完整体现中医辨证施治的疗效。如何寻找突破口呢?应深入、系统地开展面向中药复杂体系的分离科学与技术研究。其中如何得到科学、合理的中药提取物“伴生物”,也为分离技术的优选提供了一个重要判据。即如何使中药精制产物获得有利于药物吸收的物理化学性质,以保证其有效性与安全性,应是分离技术选择的重要原则之一。这一思路为从生物药剂学体内外相关性研究角度,寻找更加科学的中药药效物质分离手段指出了新的方向。

3 精制分离方法影响提取物体系物理化学性质的研究

笔者开展了黄连解毒汤不同药味组合的水提取液经大孔树脂吸附、膜分离技术处理后的药物体系的物理化学性质变化研究,以探讨提取物体系的物理化学性质与精制分离方法有无相关性。试图寻找可评估伴生物影响活性物质的生物药剂学特性的较为直观、简洁的表征技术体系。树脂吸附、膜分离技术及其他如絮凝、高速离心等中药精制手段,其目的都是去除提取物的伴生物,保留基本活性物质。而因各自技术原理不同,所去除伴生物的种类与多少也有差异,实验体系精制前后物理化学性质的变化就是伴生物质的去除这一微观过程的综合表征。此类提取物体系的宏观性质,可用其各种物理化学表征参数描述^[13]。这类物理化学表征参数,既来源于中药提取物体系中各种物质的化学组成,又是提取物体系中各种物质不同表现的综合反馈,当然也必定与影响该药物体系吸收的生物药剂学特征因素密切相关。

3.1 实验方法:以黄连解毒汤为实验体系,采用大孔吸附树脂法和膜分离法分离,分别测定该复方不同药物组合原液及经AB-8树脂吸附后的70%乙醇洗脱液和1万截留相对分子质量的PS膜分离后渗透液的pH值、电导率、浊度、黏度等指标^[9,14]。

3.2 实验结果:结果见表 3。

3.3 讨论:从实验的数据来看,黄连解毒汤各组合原液的 pH 值、电导率、浊度、黏度基本在某一范围

内,相互间仅有较小的差异;而经 AB-8 大孔树脂处理后样品的上述物理化学参数,不但均与其各自原液出现明显变化,且不同组合之间也具有显著差异。

表 3 各组合药物原液、醇洗脱液、渗透液的理化特征参数

Table 3 Physicochemical parameters of each combination samples in stock solution, alcohol elution, and permeation agent

药味组合	pH 值			浊度/NTU			黏度/(mPa · s ⁻¹)			电导率/(μs · cm ⁻¹)		
	原液	乙醇洗脱液	渗透液	原液	乙醇洗脱液	渗透液	原液	乙醇洗脱液	渗透液	原液	乙醇洗脱液	渗透液
AB	5.234	5.947	4.865	318	282	101	21.97	13.2	12.4	2 370	306	1 325
AC	5.583	7.553	5.457	496	38.9	6.06	15.3	9.4	12.8	2 330	122.2	959
AD	5.303	5.392	4.865	338	351	271	11.77	9.7	12.8	2 770	244	1 478
BC	5.823	7.040	6.047	446	43	7.6	19.2	10.9	10.8	2 520	136.6	730
BD	5.090	6.907	5.165	370	168	10.3	27.8	8.8	10.8	2 270	229	1 537
CD	5.811	6.544	5.253	262	362	11.8	15.1	12.8	1.73	3 280	497	1 649
ABC	5.356	6.963	5.359	472	79.3	12.3	25.5	17.1	12.0	2 630	142.8	1 045
ABD	5.193	5.180	4.976	378	358	66.9	15.7	12.3	20.5	2 200	212	1 784
ACD	5.383	7.455	5.333	483	86.9	4.66	17.7	30.4	6.3	2 330	90.4	897
BCD	5.348	7.236	5.869	293	15.8	14.9	16.8	11.8	11.3	2 240	117.7	663
ABCD	5.237	6.920	5.239	418	140	10.8	24.7	10.6	8.3	2 270	104.4	1 002

同样膜分离前后各组合药物体系的电导率、浊度、黏度等物理化学性质也发生了一些明显的变化。这种变化与 AB-8 树脂对黄连解毒汤不同药物组合物理化学参数的影响有较大的差别。

3.3.1 对 pH 值的影响:在化学吸附中 pH 值对大孔吸附树脂的影响较大,胶体溶液的稳定性也与 pH 值有关,蛋白质分子可因溶液的 pH 值不同而带不同电荷,因而被分离体系的 pH 值与大孔树脂分离过程具有较大的相关性。由表 3 可以看出:各组合原液的 pH 值都在 5.0~5.9,而各组合的树脂洗脱液除 AD、ABD 组合外,pH 值都有不同程度的升高。

对膜分离过程而言,pH 值与各成分间的絮凝、沉降性能和过滤性能均有不同程度的关系^[15]。同时水提液中蛋白质分子在特定的 pH 值时性质会发生明显的变化,其黏度、溶解度、电导、渗透压以及稳定性都降到了最低。不同的膜材质在不同的 pH 值时也对某些成分会产生不同的吸附。表 3 中的数据显示,各组合渗透液与原液比较 pH 值呈略微下降趋势,但是相差的不是很大。

3.3.2 对浊度的影响:表 3 中的数据显示,各组合中发生沉淀反应的组合(如 AC、BC、ABC 等)浊度值均较高,说明提取液中有较多的悬浮物。各组合树脂醇洗脱部位样品的浊度值差异较大,AB、AD、CD、ABD 组合的浊度值接近甚至高于原液的浊度值,而 BD 的浊度值也较大,表明以上组合的醇洗脱部分可能存在水溶性较差的胶体物质等,出现这种现象的原因还有待于进一步深入研究。

从表 3 中可以看出渗透液较原液的浊度大幅度降低,说明膜分离起到了很好的精制作用。同时带电

离子较多也是高浊度的原因之一。由于原液中存在较多的带电子子,它们之间的静电排斥作用,使胶体离子悬浮于体系中,导致体系的浊度上升。膜分离后体系中带电子子减少,浊度也随之减少,这与电导率测定结果相吻合。

3.3.3 对电导率的影响:表 3 中数据显示,各组合原液的电导率相近,而树脂乙醇洗脱部位的样品电导率均明显降低。分离部位电导率的变化,说明大孔树脂分离方法能有效去除提取液中胶体粒子,这种变化对有关成分的吸收有否影响有待研究。

电导率可以有效的表征分散体系的稳定性。高分子溶液中的大分子溶质由于和胶体颗粒大小接近,表现出胶体相似的性质,所以电导率可以反映中药提取液中的带电胶体粒子和高分子的去除程度。从表 3 中数据来看,各组合药物原液的电导率相近,说明水提液中带电胶体离子、高分子物质质量相差不大。渗透液均比原液的电导率小,说明在膜分离过程中,带电的胶体离子与高分子物质的接触机会增大,由于电中和效应,使溶液中的带电子子明显减少,同时也可能由于膜吸附了一定量的带电子子,所以电导率呈下降趋势,体系处于热力学稳定状态。

3.3.4 对黏度的影响:表 3 的数据表明,各组合原液的黏度值都较高,而各组合乙醇洗脱液,除 ACD 组合的黏度值上升为 30.4,其余组合该部分样品的黏度值均低于原液的黏度值。

经膜分离后,除了 AD、ABD 外其他的组合药物溶液,黏度都呈减小的趋势。这可能是膜分离前高分子链上的电荷密度较大,链段间的斥力较大,分子链容易舒张伸展,使得溶液的黏度比较大。该现象与

电导率的测定结果也相吻合。但是AD、ABD组合还有待进一步研究。

4 引入非线性复杂适应系统科学原理是中药药剂学当务之急

伴生物质的鉴别和定量研究,至今基本无人涉及。当然中药提取物体系的复杂性,是最主要的原因之一。

就目前中药制药行业中最常见的中药水提液来说,它既是数千年中医药传统用药习性的沿袭,又是中药制药工艺过程最基本的中间产物。从物理化学角度出发,中药水提液可被视为一种由混悬液、乳浊液与真溶液共同组成的十分复杂的混合分散体系。按线度大小,该分散体系可由分子分散系统(粒子的线度 $<10^{-9}$ m)、胶体分散系统(粒子的线度为 $10^{-9}\sim 10^{-7}$ m)以及粗分散系统(粒子线度 $>10^{-7}$ m)所组成。其中胶体分散系统又由亲水胶体和疏水胶体组成。胶体分散系统具有高度的分散性和热力学不稳定性,但中药水提液中某些天然高分子成分(如蛋白质、淀粉等)又可形成均相稳定系统的真溶液而成为热力学稳定体系。如此复杂的体系其光学性质、热力学性质及电学性质等将对分离过程产生何种影响,分离过程又将使此复杂体系的组成及相关光学性质、热力学性质及电学性质产生何种改变,其结果对伴生物质的组成与性质有何影响,这是中药制剂学必须解决的重要问题。

中医药研究所面临的是一个复杂巨系统,其主要特征是表征被研究对象的各个指标不是成比例的变化,各指标之间呈非线性关系,不遵循线性系统的运动规律叠加原理,即如果把整个系统分解成数个较小的系统,并获取各子系统的运动规律,则这些子系统运动规律的叠加不是整个系统的运动规律。中药提取物是一个具有大量非线性、多变量及相关数据特征的复杂化学体系,其中蕴藏有非常丰富的生物医学信息。如何依照安全、有效、可控、经济的原则获取中药提取物基本活性物质与伴生物质,以逐步使中药制剂达到国际社会所认可的“植物药评价”标准呢?显然引入非线性复杂适应系统科学原理及研究思路,通过数据挖掘,进行知识发现,从中寻找规律性是必由之路。

5 结语

随着多学科的参与及各种高新技术的引入,中药药剂学正面临着前所未有的发展机遇,而中药提取物作为中药药剂学的基本研究对象及中药制剂过程最重要的中间产物,因与中医药整体药效物质的

体现,高效、速效剂型的设计,及吸湿性等稳定性因素密切相关,已成为制约中医药现代化进程的重要一环。

中药精制过程中所采用的不同分离技术对目标产物物理化学参数的改变有何规律,这种改变与中药提取物中伴生物质的组成有何相关性,它们对相关活性物质的吸收乃至对药物的疗效有何影响?本文从生物药剂学与物理药剂学的角度对上述问题开展了粗浅的讨论,并期望能引起业内外同仁对此进行更深入、系统的研究,通过努力逐步建立起科学、合理、具有中医药特色的中药提取物评价技术体系,为创建可与现代理工科学体系全面接轨的中药药剂学奠定基础。

References:

- [1] Müller R H, Hildebrand G E. *Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen* (现代给药系统的理论和实践) [M]. Beijing: People's Military Medical Publishing House, 2004.
- [2] Guo L W. *Pharmacokinetic Methods and Application of Chinese Medicines* (中药药动力学方法与应用) [M]. Beijing: People's Military Medical Publishing House, 2002.
- [3] Hagels H. *Analytische, Pharmazeutische Phytochemische sowie inter- und Intraindividuelle Untersuchungen zu Fagopyrum-Arten; Studie zur Pharmakokinetik des Rutins* [D]. Berlin: Freie Universität, 1996.
- [4] Eder M. *Beeinflussung der Lösungsseigenschaften von Digoxin durch Pflanzliche Begleitstoffe aus Digitalis lanata-Trockenztrakten* [D]. Berlin: Freie Universität, 1994.
- [5] Wang X J. Studies on serum pharmacokinetics of traditional Chinese medicine [J]. *World Sci Technol—Modern Tradit Chin Med* (世界科学技术—中药现代化), 2002, 4(2): 1-4.
- [6] Zhang Z W. *Chinese Medicine Pharmacy* (中药药理学) [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2003.
- [7] Su D S. *Physical Pharmacy* (物理药剂学) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2004.
- [8] Fu W Y. Absorption of quercetin-arginine complex and bioavailability study [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(8): 695.
- [9] Yao W W, Zhu H X, Guo L W. Effect of PS membrane at molecular weight of ten thousand on physical and chemical parameters of different combination of drugs in Huanglian Jiedu Decoction [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med* (南京中医药大学学报), 2006, 22(6): 359-361.
- [10] Ma X S, Tan W, Zhu Q X. Experimental study on filtration separation technology of the preparation of extraction solution of traditional Chinese medicine [J]. *J Filter Separat* (过滤与分离), 2005, 15(4): 10.
- [11] Chen D D, Guo L W, Liu A G. Relationship between physical and chemical parameters and flux changes of water extract of fructus immaturus Citri Aurantii and Pericarpium Citri Reticulatae [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med* (南京中医药大学学报), 2003, 19(3): 151.
- [12] Huang J. The influence of carboxymethylcellulose sodium (CMC-Na) on bioavailability and pharmacokinetics of glycyrrhizic acid in rabbits [J]. *Chin J Hosp Pharm* (中国医院药学杂志), 1995, 15(6): 262.
- [13] Guo L W. Modern separation science and separation of traditional Chinese medicine—Consideration in carrying out systematic study of separation principles and technology of TCM [J]. *World Sci Technol—Modern Tradit Chin Med* (世界科学技术—中药现代化), 2005, 7(4): 61-66.
- [14] Liu Y, Yao W W, Guo L W. A preliminary study on effects of AB-8 macroscopic absorption resin on physical and chemical parameters of different combinatorial herbs of Huanglian Jiedu Decoction [J]. *Chem Ind Times* (化工时刊), 2006, 20(9): 10-13.
- [15] Zhuang Y, Wu J L, Huang X. Effect of adjusting pH on membrane filterability of activated sludge mixed liquor [J]. *Environm Chem* (环境化学), 2006, 25(1): 55.