

· 专论 ·

药动学在中药经典方二次开发中的应用

陈磊¹, 陆茵^{1,2,*}, 郑仕中^{1,2}

(1. 南京中医药大学中医药研究院, 江苏 南京 210029; 2. 江苏省方剂研究重点实验室, 江苏 南京 210046)

摘要:激烈的市场竞争,使得经典方剂二次开发,尤其是针对已有中成药进行的二次开发,成为许多制药企业研发重点。在经典方的二次开发中,药物代谢动力学将成为一个重要的手段。目前我国对经典方的药动学研究主要集中在解释方剂配伍的合理性,以及指导临床用药这两方面上,较少的以此为突破口进行经典方的二次开发。尝试从中药、天然药物新药分类的角度,浅析药动学在经典方二次开发中的应用,以探寻可以申报新药的可能性。

关键词:药动学;中药;经典方;二次开发

中图分类号:R285.61

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2009)06-0841-03

Application of pharmacokinetics in secondary development of classical prescription on Chinese materia medica

CHEN Lei¹, LU Yin^{1,2,*}, ZHENG Shi-zhong^{1,2}

(1. Institute of Traditional Chinese Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2. Jiangsu Key Laboratory for Traditional Chinese Medicine Formulae Research, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

Abstract: Under fierce market competition, the secondary development of classical prescription on Chinese materia medica (CMM), especially on Chinese patent medicine has become the research and development key project of many pharmaceutical companies. In the secondary development of classical prescription on CMM, pharmacokinetics will become an essential method. At present, pharmacokinetics of the classical prescription mainly focuses on the explanation of the reasonable compatibility, as well as guidance on the clinical application, less as a starting point for a secondary development of classical prescription. From the perspective of new drug classification of CMM and natural medicine, the application of pharmacokinetics in the secondary development of classical prescription on CMM has been analyzed in this paper, in order to explore the new drugs.

Key words: pharmacokinetics; Chinese materia medica (CMM); classical prescription; secondary development

中药常以复方形式用于临床。许多中药经典方剂已被制药企业开发为中成药,形成了以传统复方为基础的中成药市场。如六味地黄丸获批产品有703种之多。激烈的市场竞争,使得经典方剂二次开发,尤其针对已有中成药进行的二次开发,成为许多制药企业研发重点。然而,目前企业对中药经典方的二次开发主要是进行简单的剂型改革,如将颗粒剂制成丸剂、片剂或者胶囊剂,这样做虽然可以申报九类新药,但意义不大,而且易于被竞争企业仿制。

中药复方药动学的研究虽然经历了近20年的发展,但多是科研单位用于研究阐释经典方的合理性,科研成果没有很好的考虑到市场运用。本文尝试从中药、天然药物新药分类的角度,浅析药动学在中药经典方二次开发中的运用。

1 中药复方药动学研究现状

药动学是临床药学研究的主要问题之一,是定量研究药物体内代谢过程动态规律的药理学分支。研究内容是概括生物样本中药量与时间的函数关系,

* 收稿日期:2009-01-05

基金项目:江苏省高校自然科学基金重大基础研究资助项目(06KJ A36022);江苏省高校“青蓝工程”科技创新团队建设项目资助;江苏省方剂研究重点实验室开放课题(022021014006)

作者简介:陈磊(1985—),女,江苏省南京市人,硕士研究生。Tel:13914726374 E-mail:serenity_c185@hotmail.com

*通讯作者 陆茵 Tel:(025)86798154 E-mail:luyingreen@126.com

建立数学模型,导出算式,并确定有关参数,以使用数学语言定量、概括、简明地描述药物体内过程的动态变化规律,进而指导合理用药,或从体内过程角度,对某些药理现象进行准确解析,阐释药物量效关系。

中药药物动力学研究是在化学药药物动力学基础上发展起来的一个新领域。主要研究中药有效成分、单方及复方体内过程动态变化的规律,并将研究结果用数学方程和相关药动学参数来表达。其研究对阐明中药复方的组方原理、作用机制,促进临床合理用药等方面都具有重要意义^[1]。自1979年第1篇中药药物动力学研究报告发表以来,中药药物动力学研究取得了长足的进步。特别是李端、赫梅生等先后将药理效应、药物累积法等引入药物动力学研究,在一定程度上促进了中药复方药物动力学研究的开展。而近10年来,随着高、精、尖分析测试手段的应用,中药复方药物动力学研究出现了一个新局面^[2]。药物动力学研究成果已在新药设计,优选给药方案,改进药物剂量,为临床提供高效、速效、长效、低毒、低副作用的药物等方面发挥重要作用。

目前,中药复方的药物动力学研究主要有两大类^[3,4]。一类是针对成分(有效成分或指标成分)明确的中药复方而进行的药动学研究,主要以血药浓度法为研究手段;另一类是针对成分尚不明确的中药复方,主要以生物效应法为研究手段,包括药理效应法、药物累积法、效量半衰期法、微生物法等。比较而言,前者较精确、严谨,可进行系统的药动学研究,但就中药复方而言,指标成分的选择一直存在很大争议;后者能较好地反映中药配伍的整体性,符合中医药理论,但其理论体系和研究方法均不成熟,并在研究中发现,以某个生物效应为指标所推算的表观药动学参数具有很大局限性。

既然中药药物动力学研究是以化学药药动学理论为基础,那么其最基本的原理既药量在人体内的时间分布应该是遵循的,这是药动学的共性问题。此外,黄熙等^[5]从方剂体内化学成分:能定性定量;数目有限;与母方效应相关;之间存在药动学、药效学的相互作用;可产生新生理活性物质这5个方面给予了肯定。对于企业进行经典方的二次开发而言,一方面血药浓度法对中药复方药动学研究比较系统、精确;另一方面经典方的二次开发往往是精简的问题,是在量效关系确定的物质基础上对经典方的分解。

2 经典方的药动学研究的新药潜力分析

2.1 中药、天然药物一类新药:是指未在国内上市销

售的从中药、天然药物中提取的有效成分及其制剂。

中药复方是多种药物的组合物,每种药材都含有数10种甚至上百种不同的化学物质,药物相互作用的过程中有可能产生新的物质。如严永清等^[6]从生脉散合煎剂中分离鉴定了5-羟甲基-2-糠醛,其具有抗心肌缺血作用,但其抗心肌缺血这一药理活性在此之前并未被发现。

中药复方进入人体往往会产生更多的新成分,如王喜军等^[7,8]进行的六味地黄丸血清药理学研究中口服六味地黄丸后从血中发现了11个成分,其中4个为新产生的代谢产物,7个为六味地黄丸所含的原型成分;有一成分虽为地黄中所含的原型成分,但其他两种药材也能代谢产生,对该成分在体内的量变有共同的贡献。

如果能够确定血中某移行成分为针对某靶点的有效成分,那么可以将其作为化学单体药物进行专利申请和新药申报。由于药动学研究主要是血药浓度的测定,而前提条件是药物(化学物质)吸收入血且被检测到,因此在此基础上找到的有效成分在开发成剂型的过程中,药物吸收的生物利用度问题比较容易解决,而且与安全性有关的风险也比体外分离的有效物质更小,这也是由体内代谢产物为基础进行新药开发的一大优势。

除了单体化合物,多个单体化合物可进行组合,主要基于两个方面的目的:一是药理上的协同作用,二是促进有效成分吸收。如对麦门冬汤中的止咳药物甘草药动学和药效学的研究,实验表明,甘草具有持续的镇咳作用,是由于甘草黄苷(主要止咳成分)在给予药物初期起主要作用,而后由甘草黄苷的代谢产物甘草素起到镇咳作用。根据这一结论,可以将甘草黄苷和甘草素组合,在快速镇咳的基础上,延长镇咳时间^[9]。

中药复方配伍促进有效成分吸收是现在中药复方药动学研究的重点。谢华等^[10]对桃核承气汤及单味大黄中大黄酸在家兔体内的药动学进行了研究,认为桃核承气汤药味配伍促进了大黄酸在体吸收利用。如果能够进一步的明确促进大黄酸吸收的物质基础,则可以将其和大黄酸配伍。

2.2 中药、天然药物的三类新药:是指中药材的代用品,其定义为用来替代中药材某些功能的药用物质,包括已被法定标准收载的中药材和未被法定标准收载的药用物质。

在定义中,值得注意的是该物质是用来代替中药材的某些功能,而不是代替中药材;规定还要求,代用品一旦被批准,应该严格控制在可代替的功效

内,甚至还可以用单一成分来代替原先的中药材;若某些药材在治疗单一疾病上的有效成分确定,就可以用含有相同有效成分的药用物质来代替该药材来治疗该疾病。

在中药经典方中,有一部分中药材昂贵且稀少,如牛黄解毒汤中的天然牛黄,生脉散中的石斛等。通过药动学的研究,确定名贵中药材在血中的移行成分,确定该移行成分所针对的病症,明确量效关系,就可以寻找含有相同成分的药用物质,代替原有名贵药物在该疾病上的治疗作用。

2.3 中药、天然药物的五类新药:是指从中药、天然药物中提取的一类或数类成分制成的制剂,且要求所提取的有效部位的量占总提取物的50%以上。有效部位系指非单一化学成分,如总黄酮、总皂苷等。

在经典方药动学研究中,往往单一血中移行的有效成分在植物中的量不高,而且有效成分多为同一类化合物,属于同一有效部位,因此就不必只提取单体化合物,可以用此有效部位制成五类新药,而多个单体化合物的量可以作为质控指标。如Li等^[11]对甘草中黄酮类化合物进行了体内的药动学研究;Masato等^[12]对小柴胡汤和大柴胡汤口服后尿液中的酚类成分进行了研究,可以将上述有效部位制成五类新药,再用一组单体成分作为质控指标。

2.4 中药、天然药物的六类新药:是指未在国内上市销售的由中药、天然药物制成的复方制剂。包括:(1)传统中药复方制剂;(2)现代中药复方制剂;(3)天然药物复方制剂。

中药药动学在六类新药的研发上主要有两个作用:一是制成部位组合物,具体内容类似于五类新药;二是用于经典方的精简。一般经典方的精简,都是为了将治疗某一中医病证的复方精简成能够治疗西医病症的中药提取物组合物,是拆方研究,易于获取专利保护。而运用药动学在阐明量效关系的基础上,进行药物的精简,可以将血液中没有移行成分表达的中药整体删去,这样不仅可以节约企业成本,同样也可以获专利保护。

2.5 中药、天然药物的九类新药:是指改变国内已经上市销售药品剂型的制剂。

国内企业经典方二次开发最常见的方法就是改变药物剂型,将颗粒剂制成丸剂、片剂或者胶囊剂。而在这里所指的改变剂型,是经过药动学考察,认为确定有改剂型的必要,而不仅是为了申报新药。中药配伍使用,在吸收上可能对有效成分有两种改变,一是改变吸收速率,二是改变吸收部位,这两种改变

在剂型改革上都尤为重要。

李再新等^[13]对大鼠血浆中补阳还五汤及其阿魏酸药物动力学进行研究,认为全方配伍使阿魏酸向周边部位转移,延长了阿魏酸的体内代谢时间。提示在进行中药复方有效成分部位研究时,新的有效成分或部位的药物动力学参数会产生变化,应重新进行药物动力学研究,确定给药剂量和频率。可以在此基础上延长给药间隔,开发新的剂型。

在吸收部位研究上,Lu等^[14]比较了黄芩苷、黄芩提取物以及黄连解毒汤在大鼠体内的药动学,认为黄芩苷经过配伍主要在大肠吸收,因此可以制成以大肠为靶向的制剂,申请九类新药。

2.6 其他新药研究:这部分研究成果很难归到某一类新药中,所以单列出来以供参考。许美娟等^[15]研究了五味子醇甲在不同性别的大鼠肝微粒体内的代谢动力学,认为五味子醇甲在不同性别大鼠肝微粒体内的主要代谢产物和代谢酶动力学不同,提示其在体内的药动学以至药效学过程也可能存在性别差异,这种差异可能是由于CYP3A和CYP2C11在大鼠体内的性别差异引起。提示应将此类男用药物和女用药物分开,制成各自针对的剂型。五味子醇甲主要由CYP3A代谢,与CYP3A的抑制剂合用可能引起潜在的药物相互作用,值得引起临床注意。

我国的药监部门对中药配合西药的制剂监管非常严格,但是中药复方和西药单体制剂的配合使用在临床上屡见不鲜,并且有相当的文献报道,如Jan等^[16]对吴茱萸内酯和吴茱萸碱的提取物在胆茶碱小鼠体内的药动学进行研究,以及Makino等^[17]进行的小青龙汤对盐酸氮斯汀药物动力学的影响等。如果可以从药动学的角度找到有益的物质基础,也能够申请专利,并尝试申报新药。

3 结语

中药复方进入体内后,有的直接被排泄,有的被选择性吸收,经肝药酶的作用进入血液,通过血液运输到各个器官组织或靶点,并在达到一定的血药浓度后起效。不论中药复方含有多少成分,只有进入血液的成分才可能成为有效成分。在经典方的二次开发中,药物代谢动力学将成为一个重要的手段,从药动学的角度阐明药物量效关系,用以探寻可以申报新药的可能性,并且可指导经典方及其在此基础上开发的新药的临床用药和药品说明书的撰写。因此企业和科研院所应该加强合作,让经典方的药动学研究创造出更大的市场价值。

(下转第882页)

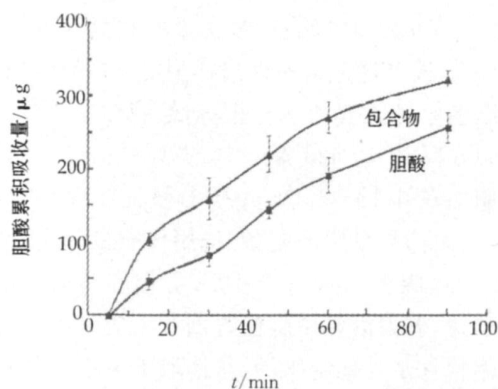


图4 胆酸及其包合物在羊体外鼻黏膜渗透曲线

Fig 4 In vitro permeation curves of nasal mucosa of cholic acid and inclusion complex for sheep

态流量分别为胆酸的1.46、1.44倍。说明胆酸经过羟丙基-β-环糊精包合后,其鼻黏膜渗透性不但没有降低,反而有所提高,这可能是由于羟丙基-β-环糊精本身是一种鼻黏膜渗透促进剂,有渗透促进的作用。

3 讨论

本实验采用相溶解度法、扫描电子显微镜法、傅立叶转换红外分光光度法、差示扫描量热法、超导核磁共振波谱法对包合物物相进行鉴别,结果表明包合物形成。采用羊鼻黏膜进行渗透试验,胆酸-HP-β-CD包合物的渗透系数和稳态流量分别为胆酸的1.46、1.44倍。说明胆酸-HP-β-CD包合物比胆酸更容易透过鼻黏膜。胆酸通过HP-β-CD包合后鼻黏膜渗透性提高。可能是因为HP-β-CD是鼻黏膜吸收促进剂,促进了胆酸在鼻黏膜吸收,提高了胆酸

鼻黏膜渗透性。

参考文献:

- [1] 曹金山. 胆酸的抗炎作用及对呼吸系统的药理作用和组织学影响[D]. 呼和浩特:内蒙古农业大学, 2001.
- [2] 周园, 刘玉玲. 环糊精在鼻腔给药系统中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2005, 36(8): 501-504.
- [3] 陈浩达, 黄怀鹏. 正交法优选淫羊藿苷-羟丙基-β-环糊精包合物的制备工艺[J]. 天津中医药, 2006, 23(4): 338-339.
- [4] Granero G E, Maitre M M, Garner C, et al. Synthesis, characterization and *in vitro* release studies of a new acetazolamide-HP-β-CD-TEA inclusion complex [J]. *Eur J Med Chem*, 2007, xx: 1-7.
- [5] 金小江, 周建平. 环糊精包合特性及包合常数的测定和预测[J]. 药学进展, 2005, 29(11): 491-497.
- [6] Seoung W J, Min S K, Jeong S K, et al. Preparation and characterization of simvastatin/hydroxypropyl-β-cyclodextrin inclusion complex using supercritical antisolvent (SAS) process [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 66: 413-421.
- [7] Wang L, Jiang X H, Xu W J. Complexation of tanshinone A with 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin: Effect on aqueous solubility, dissolution rate, and intestinal absorption behavior in rats [J]. *Int J Pharm*, 2007, 341: 58-67.
- [8] Garbero C, Longhi M. Study of ascorbic acid interaction with hydroxypropyl-β-cyclodextrin and triethanolamine, separately and in combination [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 45: 536-545.
- [9] Vandelli M A, Salvio G, Mucci A, et al. 2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin complexation with ursodeoxycholic acid [J]. *Int J Pharm*, 1995, 118: 77-83.
- [10] Charlton S T, Davis S S, Illum L. Evaluation of bioadhesive polymers as delivery systems for nose to brain delivery: *In vitro* characterisation studies [J]. *J Controlled Release*, 2007, 118: 225-234.
- [11] Gani D, Yongliang G, Shufang N, et al. The permeation of nalmefene hydrochloride across different regions of ovine nasal mucosa [J]. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54(12): 1722-1724.
- [10] 谢华, 马越鸣, 王天明. 桃核承气汤及单味大黄中大黄酸在家兔体内的药代动力学 [J]. 中药药理与临床, 2005, 21(2): 1.
- [11] Li L, Liang S P, Du F F. Simultaneous quantification of multiple licorice flavonoids in rat plasma [J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2007, 18: 778-782.
- [12] Li C, Homma M, Oka K. Chromatographic identification of phenolic compounds in human urine following oral administration of the herbal medicines Daisaiko-to and Shosaiko-to [J]. *J Chromatogr B*, 1997, 693: 191-198.
- [13] 李再新, 吴小红, 贺福元. 大鼠血浆中补阳还五汤及总苷元的阿魏酸药代动力学研究 [J]. 中国药师, 2007, 10(10): 943.
- [14] Lu T, Song J, Huang F. Comparative pharmacokinetics of baicalin after oral administration of pure baicalin, Radix scutellariae extract and Huang-Lian-Jie-Du Tang to rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 110: 412-418.
- [15] 许美娟, 王广基, 谢海棠. 五味子醇甲在大鼠肝微粒体内的代谢动力学和性别差异 [J]. 药学报, 2007, 42(7): 730-734.
- [16] Jan W C, Lin L C, Chen C F. Herb-drug interaction of *Evodia rutaecarpa* extract on the pharmacokinetics of theophylline in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 102: 440-445.
- [17] Makino T, Inagaki T, Komatsu K. Effect of Shoseiryu-to on the pharmacokinetics of azelastine hydrochloride in rats [J]. *Bio Pharm Bull*, 2004, 27(5): 670-673.

(上接第843页)

参考文献:

- [1] 黄熙, 马援, 蒋永培, 等. “证治药理学”假说的科学依据前景 [A]. 迈向21世纪的中西医结合 [C]. 北京: 中国医药科技出版社, 1991.
- [2] 张善堂. 中药复方药代动力学研究进展 [J]. 安徽中医学院学报, 2000, 19(3): 58-61.
- [3] 刘建勋, 吴晓洋. 中药复方药代动力学研究思路与探讨 [J]. 中国药物与临床, 2003, 3(3): 172-174.
- [4] 周丽娟, 许利平, 陈慧娟. 中药复方药代动力学常用研究方法评价 [J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(5): 215-217.
- [5] 黄熙, 陈可冀. “复方效应成分动力学”新假说的科学证据、要素、意义及前景 [J]. 中国中药杂志, 1997, 22(4): 250-252.
- [6] 严永清, 朱丹妮, 陈婷, 等. 5-羟甲基-2-糠醛的医药用途 [P]. 中国: 97107191. 8, 1998-05-27.
- [7] 王喜军. 中药及中药复方的血清药物化学研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2002, 4(2): 1-4.
- [8] 王喜军, 张宁, 孙晖. 六味地黄丸的血清药物化学研究 [J]. 中国天然药物, 2004, 2(4): 219-222.
- [9] Kamei J, Saitoh A, Asano T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of the antitussive principles of *Glycyrrhizae Radix* (licorice), a main component of the Kampo preparation Bakumondo-to (Mai-men-dong-tang) [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 507(1-3): 163-168.