

• 中药现代化论坛 •

论中药复方缓控释制剂随方同步/异步释放行为 评价模式的创新与商建

岳鹏飞, 吴彬, 郑琴, 胡鹏翼, 杨明*

(江西中医学院 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004)

摘要: 中药缓控释制剂的体外释放行为评价一直是制约中药缓控释制剂发展的难点问题与热点问题, 为从整体角度对中药复方缓控释制剂的体外释放行为进行评价, 在回顾分析现有评价模式利弊的基础上, 借鉴多元校正灰色分析计量原理, 前瞻性地提出了基于“物质粗糙集”的中药复方缓控释制剂随方同步/异步释放行为评价模式, 以合理评价制剂释放过程复方化学物质总量的动态变化特征, 建立符合中药复方复杂特点的缓控释制剂释放行为评价模式。

关键词: 中药复方缓控释制剂; 多元校正; 物质粗糙集; 释放行为

中图分类号: R283.3 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2010)09-1413-05

Innovation and discussion on evaluation pattern of synchronism/ asynchronism release characterization of sustained and controlled release preparations for Chinese herbal formula

YUE Peng-fei, WU Bin, ZHENG Qin, HU Peng-yi, YANG Ming

(Key Laboratory of Modern Preparation of Chinese Materia Medica, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

Abstract: The release character evaluation *in vitro* has been the difficult and hot topic for sustained and controlled release preparation development of Chinese herbal formula. To evaluate the release character from holism, making use of multiple variables calibration grey assessment model, a tentative idea about the release character synchronism/asynchronism evaluation of Chinese herbal formula sustained and controlled release preparation based on Materials Rough Set theory has been proposed in this paper. And its aim is to reasonably evaluate the dynamic character of release material during releasing, to build the evaluation pattern of sustained and controlled release preparation of Chinese herbal formula.

Key words: sustained and controlled release preparation of Chinese herbal formula; multiple variables calibration; Materials Rough Set; release characterization

缓释制剂体外释放行为评价研究是预测不同缓控释剂型设计、处方工艺优化与质量控制的快速筛选与评价方法, 是攸关制剂质量与体内外相关性的重要控制手段^[1-2]。“丸者缓也”, 传统中药制剂中早已存在缓控释制剂的雏形, 传统施药理念与现代的缓控释系统设计有“曲径通幽, 异曲同工”之处^[3], 但中药缓控释制剂的释放评价技术与理论模式却一直滞后^[4]。鉴于目前中药复方成分量效关系不明朗(单一成分的

量与复方的药效相关性不显著), 现行的中药缓控释制剂体外释放“以点代面”的评价方法, 无法体现制剂释放过程中中药复方化学物质的全息性与总量性, 无法保证中药复杂组方释放的同步性与整体性; 难以更好的指导中药缓控释制剂的处方工艺设计与快速评价, 难以细微刻画复方制剂的体外释放行为特征。因此, 本文在回顾分析现有评价模式利弊的基础上, 借鉴多元校正灰色分析计量原理(multiple variables

* 收稿日期: 2010-04-12

基金项目: “重大新药创制专项” 中药复方释药系统技术平台项目(2009ZX09310-5); “十一五” 科技支撑计划项目(2006BA109B08-01); 江西省卫生厅中医药科研项目(2009A061, 2009A059)

作者简介: 岳鹏飞, 男, 硕士, 讲师, 主要从事药物新剂型与新技术研究。 E-mail: ypfpharm@126.com

* 通讯作者 杨明 Tel/Fax: (0791) 7118658 E-mail: yangming16@126.com

grey assessment model), 前瞻性地提出了基于“物质粗糙集(materials rough set)”的中药复方缓控释制剂随方同步/异步释放行为评价模式, 力求从整体角度对中药复方缓控释制剂的释放行为特征进行评价, 合理评价制剂释放过程复方化学物质总量的动态变化特征, 探索复杂多组分同时快速检测与评价方法, 建立符合中药复方复杂特点的缓控释制剂释放行为评价模式^[5-6], 已成为制约中药缓控释制剂发展的难点问题。

1 现代中药复方缓控释制剂的体外释放行为评价现状及局限性

1.1 基于指标成分控制的制剂释放行为评价方法: 现代中药复方缓控释剂品种主要是根据以频服给药方式, 且用药疗程较长的传统经典汤剂而发展来的^[7], 而传统汤剂药物各组分是随方同步释放方式到达吸收部位而发挥药效的。随着中药复方物质基础的深入研究与逐渐明确, 基于中药有效成分、有效部分的中药缓控释制剂得到了迅速发展。现行多数中药复方缓控释制剂释放度评价的研究模式基本上是模仿化药缓控释制剂的控制模式^[8](图 1), 即通过对某一指标性成分或多个指标成分定性或/和定量分析来实现中药复方缓释制剂体外释放评价, 指标性成分的释放行为均不能反映中药复方同步释放行为与整体性特色, 单一的成分释放行为控制模式对于中药复方缓控释制剂的评价难免“捉襟见肘”, 甚至可能有“以偏概全”之嫌; 而且复方指标成分性质复杂各异, 检测条件不同, 逐步分离单个成分进行定性、定量检测, 需要建立繁多的检测方法, 耗时耗力, 程序繁琐。因此, 尽可能研究在同一条件下可进行多成分的快速、灵敏检测的评价方法, 更有利于复方缓控释制剂释放行为的评价, 更具有方便快捷的实用意义^[9-11]。

1.2 基于药理效应或生物效价检测的释放行为评价

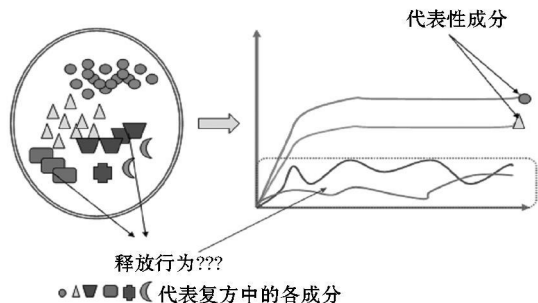


图 1 现行的中药复方缓控释制剂释放度评价模式
Fig 1 Release evaluation pattern of Chinese herbal compounds sustained release preparation

价方法: 基于生物活性(bioactivity)或生物效价(biopotency)的质量评价方法已是现今中药制剂质量控制模式和方法研究的重要发展方向^[12]。中药质量评价中已成功应用的有益母草缩宫素生物效价检测^[13], 一些清热解毒中药的小鼠抗炎、镇痛、解热以及毒性致死评价^[14]、中药板蓝根抗病毒效价检测^[15]等。

基于生物效价或药理活性的效应动力学评价用于中药复方缓控释制剂的释放行为评价, 可体现复方的整体性并关联药效, 但如何选择体现合理的药理效应指标是难点, 建立灵敏的生物效应评价方法是关键, 且耗时耗力, 经济成本高, 不能满足缓控释剂体外释放行为评价的灵敏性与时效性要求。

总之, 鉴于中药复方作用的整体性还有许多问题和矛盾需要解决, 中药复方缓控释剂释放动力学研究并未产生实质性和跨越性突破。归根结底, 症结有二: 一是现行评价方法还是难以反映中药复方的整体特色, 难以真正指导缓控释剂的设计与评价; 二是仍没有建立快速、灵敏、高效、重现性好的评价模式。

因此, 究竟如何整体、快速、同时评价中药复方缓控释剂多组分释放行为是否达到同步释放设计要求, 已成为中药缓控释剂发展亟待解决的关键问题。

2 多元校正计量原理为中药复方多组分同步定量评价提供了新的思路^[16-21]

所谓“校正”就是从化学量测数据中提取信息, 利用化学量测数据构造分析体系的模型。分析化学经典的校正方法是基于单个测量数据(标量), 如某一波长下的吸光度, 与分析体系中的某一待测组分量之间的对应关系(一般认为是线性关系), 最常用的计量模型为一元线性回归模型(图 2)。而在多组分复杂体系的分析中, 由于组分信号之间的重叠, 无法找到单个组分之间的对应关系, 常规的一元校正方法已不能解决多组分复杂体系的定量问题。

随着分析化学、数学统计学及计算机技术的发展, 多元校正计量算法已在中药复杂成分定性、定量方面得到了初步应用, 如中药指纹图谱分析等。其特点与优势如下。

2.1 多元校正的基本特征: 是多通道化学量测及多组分同时测定, 不仅是用几个相应的量测定来进行传统的多组分同时定量的简单推广, 而是从标量校正向量、矩阵甚至是张量空间数据解析的概念性飞跃, 由于矢量空间或矩阵、张量比标量(单点数据)

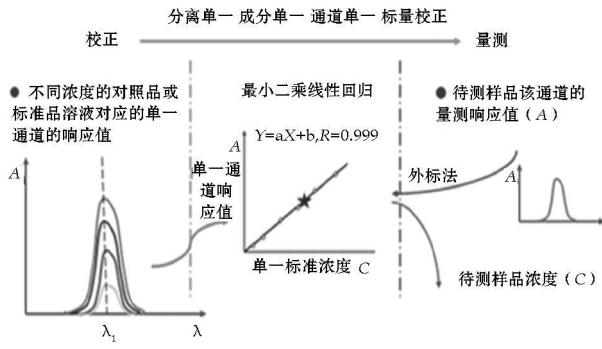


图 2 常规标量校正的一元回归化学定量分析(标量空间)

Fig 2 One variable linear regression chemical analysis based on conventional scalar calibration

所含信息要全面(图 3), 所以更能体现组成成分的全息性与贡献度。假设有一试样, 含有 K 个组分, 每个组分的浓度为 $x_k (k=1, 2, 3, 4 \dots K)$, 构成浓度矢量 x , 设 B 为 $(K \times J)$ 灵敏度矩阵, 其中元素 $\beta_{k,j}$ 是组分 k 在分析通道 j (如波长) 的灵敏度, 测得的分析仪器响应值(例如吸光度)矢量 y 由元素 y_j 组成, 是在通道 j 的响应值 $y_j = \sum_{k=1}^K x_k \beta_{k,j} + b_j^0 + e_j$ 。常用的多元校正计量方法模型有偏最小二乘法模型、Kalman 滤波模型、P 矩阵法、Artificial Neural Networks 神经网络、K 矩阵法等, 尤其结合现代先进的光谱等多维信息, 可以解决很多类似“白色体系或灰色体系”的中药复杂多组分的定量问题。

中药复方缓控释剂剂体外释放行为评价归根结底就是评价复方中物质组分释放“量”的速度和程度的问题, 即相对于初始处方物质组分“量”(标准对照), 规定时间点释放的物质组分(待测样品集)的

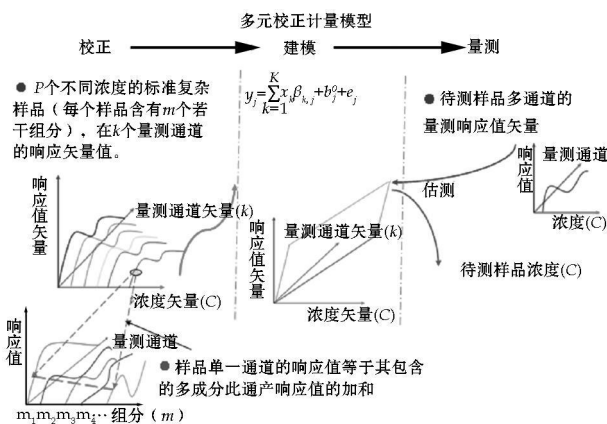


图 3 复杂多组分多元校正化学同时计量模式(矢量多维空间)

Fig 3 Multiple variable chemical analysis pattern based on multi-component determination in complicated system

“量”的程度问题, 因此可以充分借鉴多元校正计量算法定量评价的原理, 进行中药缓控释剂剂体外释放行为的评价研究, 这无疑提供了一条新的思路。

2.2 多元校正的优势: 多元校正用于化学定量分析, 突破了待测样品多成分只有“流得出, 分得开”方可定量分析的局面, 样品成分只要“流得出”即可实现“数学分离”去噪定量; 实现了根据预先给定物质标准, 便可以利用多元校正计量算法预测多组分或多部位集合的“量”, 可以多组分不经分离同时定量, 具有快速、灵敏、高效的特点。

3 基于多元校正化学计量模型用于中药复方缓控释剂剂释放行为评价模式设想

纵观中药制剂质量控制发展中提出的“总提取物”、“总浸膏”、“总黄酮”、“总皂苷”、“有效部位”、“指纹图谱”, 以及《日本药典》汉方制剂“标准汤剂”等整体量化概念, 体现了中药制剂质量评价现阶段发展的有限性与阶段性, 虽然不甚精确, 但为表征中药整体性提供了相对合理可行的控制指标与手段。

3.1 研究思路: 鉴于中药的复杂性与不确定性特征, 本课题组借鉴粗糙集理论, 前瞻性地提出了基于多元校正化学计量模型的中药复方缓控释剂剂释放行为评价模式假说(图 4): 中药复方基于标准“物质集”或“物质子集单元”的灰色体系释放评价, 即中药缓控释剂剂一般由经纯化的提取物或有效部位或有效组分制备, 根据设计要求, 将中药复方看作整体“物质集”, 根据“君臣佐使”配伍原则或物质基础的理化性质不同, 整个“物质集”又继续划分为多个“物质子集”或“物质集单元”。基于多元校正化学计量模型的中药复方缓控释剂剂释放行为评价模式正是通过评价各“物质子集或单元”在释放过程中的“量”变化实现对中药复杂多组分制剂的释放行为评价, 各个“物质子集”的“量”可以借助一系列的光谱(或其他分析谱)多通道量测矢量或矩阵信息加以充分辨识校正, 运用多元校正计量模型(如 Kalman Filter 法、P-matrix 法、Partial Least Squares 等)进行程序运算, 建立样品多通道量测的响应值矢量 (y_i) 与样品物质集量 (C) 的关系模型 $(y_j = \sum_{k=1}^K c_k \beta_{k,j})$, 可预测评价样品物质子集的“量”变化。

3.2 基本属性

3.2.1 物质集的定性属性: 中药复方物质集或物质集单元由多个组分或有效部位组成, 各组间的比例决定了该物质集的基本性质, 通过对各组分的相对特征(多通道量测矢量信息等)进行总体量化, 即

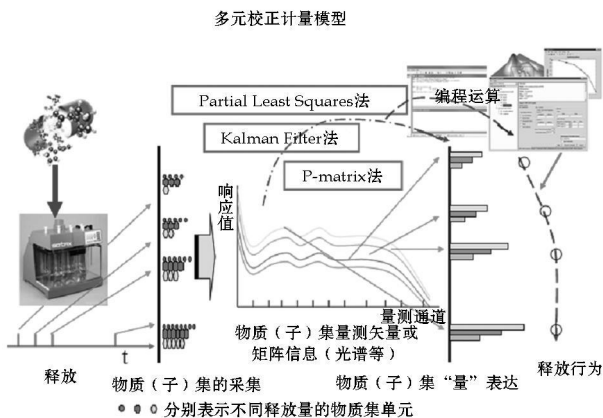


图 4 基于多元校正化学计量模型的中药复方缓控释剂释放行为评价模式假说

Fig 4 Release evaluation pattern hypothesis on Chinese herbal compounds sustained release preparation based on multivariate calibration chemical analysis

可实现物质集的定性评价。

3.2.2 物质集的定量属性: 物质集量测特征反映了该中药复方缓控释剂各释放时间点的物质总量, 因此, 可以采取其相应标准药材或标准提取物半成品或反映组分量特征的指标对中药物质集单元进行定量评价; 与标准物质集相比, 任何组分的缺失或量变, 均会影响物质集量的大小。

3.3 拟解决的关键技术问题

3.3.1 如何从整体角度对中药复方缓控释剂的释放行为(释放方式及释放动力学)进行评价: 借鉴化学计量学多元校正灰色分析计量模型原理, 探索适合中药复方整体特点的缓控释剂释放行为评价技术与方法。

3.3.2 中药复方物质集量测矢量或矩阵信息的优化表达: 选择合适的量测通道(如波长); 优化标准物质集或校正集、验证集样品制备方法; 获得可靠的物质集量测系数矩阵, 建立物质集以量测矩阵信息表达的“量”与复方物质集实质“量”(如处方生药量等)的计量关系模型。

3.3.3 多元校正计量模型的筛选及建立: 制备一系列已知真实量的复方标准样品, 分别用多元校正计量模型进行估测; 计算估测值与真实值的差异, 建立适合的计量模型。

3.4 研究路线: 该研究模式需首先根据给定的样品校正集建立数学模型, 并进行校正确立最终预测评价模型, 即可根据待测样品的量测信息进行“数学分离”定量评价, 具体路线见图 5。

3.5 适用范围: 从理论上讲, 基于多元校正计量的

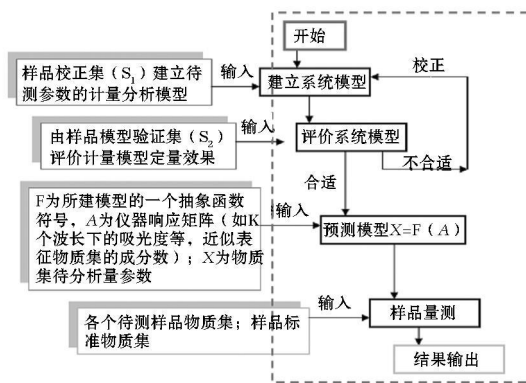


图 5 多元校正化学计量分析技术路线

Fig 5 Technology route based on multivariate calibration chemical analysis

释放行为评价模式可以适应所有方药, 但是从实用和操作层面来看, 该模式更适用于化学背景相对清楚, 疗效确切的方药, 如基于有效部位或有效成分的中药复方缓控释剂。

3.6 基于多元校正灰色分析计量的释放行为评价模式的特色与优势

3.6.1 该模式从整体角度对中药复方缓控释剂的释放行为进行评价, 探索复杂多组分“灰色体系”的同时, 快速检测与评价方法, 化繁为简, 突出整体, 从而能更合理的评价中药复方释放行为信息, 以体现体外释放行为评价的快速性与精确性。

3.6.2 该模式将多元校正化学计量技术用于中药复方多组分缓释制剂的体外释放行为评价, 运用多元校正计量模型(如 P-matrix 法、Kalman Filter 法、Partial Least Squares 等)进行程序运算, 建立样品多通道量测的响应值与样品物质集量的关系模型, 可预测评价各释放样品物质子集的“量”变化; 本法可实现多物质组的“数学分离”同时定量, 克服“化学分离”的繁琐。

3.6.3 由传统的追求指标性成分定性、定量评价向关注“物质集整体”定量评价模式控制转变, 重视个体成分在整个可辨识的“物质子集”中的“量”的贡献, 但不拘泥于追求个体成分的“量”, 化繁为简, 突出整体, 从而能更合理的评价中药复方释放行为评价信息。

4 结语

本文综合剖析了现行基于指标性成分定性定量检测的中药复方缓控释剂体外释放行为评价模式的问题和不足, 强调提出中药复方缓控释剂体外释放行为评价应体现复方的整体特色与多组分特征。整合前期工作的基础上, 前瞻性地提出了基于

多元校正灰色分析计量原理的中药复方缓控释制剂“物质粗糙集”释放行为评价模式,力求实现复杂多组分“灰色体系”的同时,快速检测与评价,探索适合中药复方整体特点的缓控释制剂释放行为评价模式方法,可望为中药复方缓控释制剂的释放行为评价提供新的研究思路和方法体系。目前该研究模式已探索性地应用于复方丹参方、大川芎方等方药,并列入国家“十一五”重大新药创制专项课题。

参考文献:

- [1] 陈立兵,葛卫红,张继稳.我国中药缓控释制剂的研究状态分析[J].世界科学技术-中医药现代化,2007,9(5):83-90
- [2] 姚丽萍,梅兴国,何永志,等.中药口服缓控释制剂研究进展[J].临床药物治疗杂志,2008,6(2):62-66
- [3] 李学林,刘瑞新.试论“丸者,缓也”[J].中国药房,2008,19(24):1917-1919
- [4] 魏元锋,张宁,冯怡,等.中药缓控释给药系统发展的的问题与对策[J].中草药,2009,40(5):822-825
- [5] 陈立兵,王中华,傅丹丹,等.应用化合物组释放动力学方法评价银翘解毒片的释放特征[J].中国天然药物,2008,6(6):450-455
- [6] 陈立兵,张继稳,顾景凯,等.中药制剂及给药系统的物质组释放/溶出动力学原理[J].中草药,2008,39(5):641-644
- [7] 杨明,冯怡,徐德生,等.现代中药复方释药系统的构建[J].世界科学技术——中医药现代化,2006,8(5):10-16
- [8] 袁海龙,黄雪,肖小河.论中药固体制剂溶出度研究的创新与发展[J].世界科学技术——中医药现代化,2010,12(2):161-166
- [9] 刘清飞,罗国安,王义明.缓控释制剂释放度相似性评价方法的应用进展[J].中国药学杂志,2006,41(15):1121-1124
- [10] 刘清飞,王义明,罗国安.多指标定量指纹图谱用于中药复方缓释制剂体外释放度的评价[J].中国中药杂志,2009,34(2):143-146
- [11] 张伟,宋洪涛,张倩.指纹图评价雷公藤胃漂浮缓释制剂缓释制剂的体外释放度研究[J].中草药,2010,41(3):376-380
- [12] 黄雪,袁海龙,肖小河,等.基于生物热活性检测中药固体制剂体外溶出度分析方法的初步研究[J].药学学报,2010,45(3):361-366
- [13] 杨明华,杨苏蓓,金祖汉.益母草药材生物检定方法的研究(II)——缩宫素、益母草量效关系和检定适用效应模式的建立[J].中药材,2002,6(6):410
- [14] 张贵君.常用中药生物鉴定[M].北京:化学工业出版社,2006
- [15] 李寒冰,鄢丹,金城,等.基于化学荧光测定的板蓝根抗病毒效价检测方法的建立[J].光谱学与光谱分析,2009,29(4):908-911
- [16] 赵琛.用于中药分析的近红外光谱多元校正方法学研究[D].杭州:浙江大学,2003
- [17] 王康.化学计量学方法研究及在中药等复杂体系分析中的应用[D].西安:西北大学,2004
- [18] 刘名扬.化学计量学方法用于复杂体系中多组分的同时测定研究[D].长春:吉林大学,2006
- [19] 李晓宁.化学计量学方法用于中药分析和指纹图谱构建的研究[D].长沙:湖南大学,2002
- [20] 董雄韬,田燕,司圣柱.多元校正分析在多组分同时测定中的应用[J].安徽教育学院学报,2007,25(6):53-56
- [21] 梁逸曾.白灰黑复杂多组份分析体系及其化学计量学算法[M].长沙:湖南科学技术出版社,1996

关于举办 2010 年中国药学会暨第十届中国药师周的通知(第一轮)

由中国药学会、天津市人民政府共同主办,天津市食品药品监督管理局、天津药学会承办,天津天士力集团有限公司、浙江海正药业股份有限公司、浙江医药股份有限公司协办的 2010 年中国药学会暨第十届中国药师周定于 2010 年 11 月 6~7 日在天津市举行。本次大会是我国医药卫生科技界深入贯彻落实《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006—2020 年)》和国务院《生物产业发展“十一五”规划》的一次全国盛会。大会主题:发展生物医药新型产业,保障人民身体健康。

1 大会时间:2010 年 11 月 6~7 日,5 日全天报到,具体地点详见下轮通知。

2 大会内容:大会邀请党和国家领导人、医药卫生科技领域国家政府部门领导、两院院士作主会场大会报告,并设立 5 个专业分会场,由中国药学会所属 19 个专业委员会主任委员或副主任委员作专题报告,安排 200 篇论文报告以及 200 篇论文壁报交流。大会同期举办药学科普公益活动,并设有国家“重大新药创制”科技重大专项实施、生物制品新进展、中药资源的持续利用、国家药学领域课题研究成果、药物安全性评价与不良反应监测、药物信息研究与利用等卫星会议。中国药学会 22 届理事会第 4 次工作会议、全国医药经济信息网工作会议将同期召开。

3 报名方式 and 截止时间

3.1 传真、电子邮件、信件方式报名:请将回执表按时限传真、发送电子邮件或邮寄至中国药学会学术部,注明详细地址和邮编,便于用挂号信邮寄发票和大会下轮通知。代表现场报到时,报出姓名即可领取大会指南、报告集、论文集光盘等学术资料。

3.2 在线报名:请登陆会议网站(<http://www.epameeting.org.cn>)在线填写回执表,只需要选择一种方式报名参会,已经提交过回执表的代表不需要重复注册报名。

3.3 截止时间为 2010 年 9 月 20 日。

4 联系方式

中国药学会 北京市朝阳区建外大街四号建外 SOHO 九号楼 18 层 1802 室(100022) 传真:010-58694812

中国药学会联系人:孙文虹(010-58699280-819; sunwenhong2002@163.com);范玫杉(010-58699280-820; yxfms@163.com)

中国药师周联系人:高三章(010-58696206-188; gaosanzhang@cmei.org.cn);邢莉(010-58696206-118; xingli@cmei.org.cn)

财务联系人:郑巍、乔中兴(010-58694879)