

• 中药现代化论坛 •

中药胃滞留给药系统体内外评价方法创新研究

伍振峰, 魏韶锋, 郑 琴, 岳鹏飞, 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: 对中药胃滞留给药系统 (GRDDS) 近年来的研究现状进行总结和概述, 分析目前制约中药复方 GRDDS 发展的核心问题, 阐述了体内外相关研究体系缺失对于中药复方 GRDDS 的影响, 着重探讨了体内外评价方法及相关性的评价模型, 并提出人工神经网络 (ANN) 应用于中药复方 GRDDS 体内外相关性模型的可能途径, 通过对其进行讨论, 分析了 ANN 模型在 GRDDS 中应用的优势、特点以及存在的问题, 以期在传统中药的创新研发提供参考。

关键词: 胃滞留给药系统; 中药复方; 体内外相关性; 人工神经网络; 创新

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2011)06-1041-05

Evaluation of innovation on *in vivo* - *in vitro* correlation of gastric retent drug delivery system for Chinese materia medica

WU Zhen-feng, WEI Shao-feng, ZHENG Qin, YUE Peng-fei, HU Peng-yi, YANG Ming

Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: The recent study on gastric retent drug delivery system (GRDDS) used in Chinese medicinal formule has been summarized and overviewed in this paper. The key problems about the development of GRDDS have been explored, the influence about absence of the system for *in vivo-in vitro* correlation (IVIVC) analyzed, especially the evaluation on IVIVC model discussed, and the possible approach that artificial neural networks (ANN) are applied in GRDDS for Chinese medicinal formule has been put forward. The processing technology, evaluation of IVIVC, and the advantage, characteristic, and problems of the application of ANN have been studied in order to provide the reference for innovating research of Chinese medicinal formule.

Key words: gastric retent drug delivery system (GRDDS); Chinese materia medica prescriptions; *in vivo-in vitro* correlation (IVIVC); artificial neural networks (ANN); innovation

中药复方胃滞留给药系统 (gastric retent drug delivery system, GRDDS) 是在传统缓释和控释系统基础上发展起来的一类新型释药系统, 通过制剂技术将药物长时间滞留在胃肠道中, 延长药物释放时间, 药物一部分被胃吸收或在胃内发挥作用, 可以达到胃肠道局部治疗的目的, 另一部分通过幽门喷入小肠再吸收, 对于胃肠道疾病的治疗具有明显的优势。由于 GRDDS 可延长药物在整个胃肠道的转运时间, 因而可改善某些药物的生物利用度,

特别是对于在小肠上段有特定吸收窗的药物或在肠道后段发生降解的药物。许海玉等^[1]提出了研究中药缓控释制剂思路, 并强调了体内外相关性研究的重要性, 指出应从宏观和整体上开展中药缓控释制剂评价方法的研究。但是目前对于中药复方 GRDDS 的释药机制、体内过程评价及其体内外相关性研究仍然相对滞后, 严重限制着其在医药领域中的发展和应用, 因此阐明 GRDDS 的释药机制, 探寻一种合理的体内过程评价方法, 利用相关模型

收稿日期: 2010-11-18

基金项目: “十一五”重大新药创制项目“中药新型给药系统技术平台”(2009ZX09310-005); 江西省自然科学基金项目(2010GQY0179); 江西省教育厅科技项目(GJJ11549); 国家中医药管理局中医药行业专项——中成药生产过程再现的关键技术示范研究(200807038)

作者简介: 伍振峰(1982—), 男, 讲师, 研究方向为中药新剂型与新技术及中药新药开发研究。Tel: (0791)7118108 E-mail: zfwu527@163.com

*通讯作者 杨 明 Tel: (0791)7118658 E-mail: yangming16@126.com

构建新的体内外相关性评价体系,对于中药复方 GRDDS 的设计与相关技术的开发均具有重要理论和现实意义。本文拟对 GRDDS 的研究现状及存在问题进行剖析,并对其体内外相关性的评价方法进行探讨,为 GRDDS 在中药复方中的应用提供参考。

1 GRDDS 的研究现状与分析

近几年,国内外对 GRDDS 的研究报道有逐渐增多的趋势,但主要集中在胃内滞留制剂的制备、体外滞留性能评价以及主成分体外释放研究等。而中药复方 GRDDS 的体内过程研究及体内外相关性评价研究明显不足。

1.1 GRDDS 制剂工艺及体外释放研究

缓控释制剂的制备工艺条件与体外释放密切相关,制剂工艺最终影响着制剂的吸收、分布、代谢和排泄等体内过程。廖庆文等^[2]考察了左金丸胃内漂浮缓释片的制剂配方,采用干法制粒,比较了不同辅料对制剂体外释药性能的影响。刘陶世等^[3]探讨了左金胃漂浮缓释片中主要药效成分的体外释放规律和机制,研究得其释药机制为扩散协同骨架溶蚀作用,且左金漂浮片中生物碱类成分的释放具有均衡缓释性。Sungthongjeen 等^[4]采用挤出-滚圆法制备了茶碱包衣漂浮小丸,丸心由 40%茶碱和 60%微晶纤维素(Avicel PH 101)组成。包衣共有 2 层:内层由发泡剂 NaHCO_3 、包衣材料 HPMC 和增塑剂 PEG 6000 组成,外层为 Eudragit RL 30D。包衣小丸可以在 3 min 内起浮,可漂浮 24 h 以上。胡志方等^[5]探讨了中药复方胃漂浮型制剂的辅料种类、配比与载药量的多元相关性,建立了相关的数学模型,为中药胃漂浮型控释片的研究提供了参考。Goole 等^[6]分别用甘油棕榈酸硬脂酸酯和山嵛酸甘油酯作黏合剂和亲脂性稀释剂,乳糖作亲水性稀释剂, NaHCO_3 、 CaCO_3 、酒石酸等作发泡剂,羟丙基甲基纤维素(Methocel K100)作凝胶材料,通过熔融制粒法制备左旋多巴颗粒,再将颗粒压制成小片。考察制得的小片体外漂浮及释放情况,结果表明均符合要求。Hamdani 等^[7]用熔融制粒法制备了盐酸环丙沙星、盐酸四环素、茶碱包衣漂浮小丸。目前,对于胃漂浮制剂研究报道较多,特别是化学药的漂浮小丸制备技术比较成熟。国内该类制剂体外评价研究使用的方法多为《中国药典》记载的溶出度测定法。对于中药复方 GRDDS 的制剂工艺研究,如果结合符合中药特点的功能辅料及设备

的研究,而不是一味套用化学药的制剂研究思路,可能会更能体现中药复方整体特点和优势。在制剂设计之初,亦应充分考虑所治疾病、化学成分、胃内环境以及剂型因素,为制剂的处方工艺确定创造条件。

1.2 GRDDS 体内外过程评价研究

GRDDS 的体外评价包括制剂释放、漂浮性能、生物黏附等方面;体内评价包括体内物理过程及药物体内释放、药动学行为及吸收特征等。体内物理过程评价方法主要有 γ -闪烁照相法、内窥镜法及磁标仪法等。冯浩等^[8]采用 γ -闪烁照相技术对口服 $^{99\text{mTc}}$ 标记的滞留片和普通片在胃肠道内的转运情况进行了考察。Steingoetter 等^[9]应用核磁共振成像(MRI)技术来评价口服制剂在体内的吸收特征,将具有表面磁性的 Fe_3O_4 颗粒加入到制剂中,作为标识用以监测胃漂浮片在体内的位置和滞留时间。张朔等^[10]研究了 VB_1 胃内漂浮片在家兔体内的药物动力学特征,计算了 AUC、 t_{max} 、 C_{max} 等动力学参数,并运用 3p87 药动学程序进行了模拟。以上体内过程研究包括物理过程评价和化学过程评价,但中药复方 GRDDS 的体内动力学过程、吸收模型评价等方面研究尚不够深入,缺乏适宜的评价手段和方法是关键问题之一。

1.3 体内外相关性(IVIVC)评价

体内外相关性是指由制剂产生的生物学性质或由生物学性质衍生的参数(如 t_{max} 、 C_{max} 、AUC)与同一制剂的物理化学性质(如体外释放行为)之间合理的定量关系。缓释、控释、迟释制剂要求进行体内外相关性试验,应反映整个体外释放曲线与血药浓度-时间曲线之间的关系。只有当体内外具有相关性,才能通过制剂体外释放曲线预测药物体内情况。目前有关中药复方 GRDDS 体内外相关性研究方面的报道较少,主要是其他类型缓控释制剂的研究报道。冯亮等^[11]考察了三七总皂苷缓释片的体外释放性能,同时研究了 Beagle 犬的体内动力学过程,结果表明缓释片存在良好的体内外相关性。黄平等^[12]以山楂叶总黄酮为模型药物,制备了相应的缓释制剂,考察了其体外释放性能及犬体内动力学特征,结果体内和体外的相关系数较高。由于指纹图谱技术具备整体性和特征性,对于中药复方的评价有其独特优势,在评价中药复方体内外相关性中指纹图谱技术也受到重视^[13]。Dutta 等^[14]以静脉注射剂为

参比物,使用 Winnonlin 法计算模型函数(disposition function)的参数,建立了线性(或非线性)IVIVC模型,使体内吸收分数与体外溶出分数相吻合。Jelena 等^[15]设计了各释放速率的标准制剂,用于评估辅料种类和用量对体内释放的影响,并用不同方法研究标准制剂的体外释放性能,跟踪制剂体内动态,探索建立 IVIVC 的可能性。而目前有关中药复方 GRDDS 的研究,只是通过体外简单的释放特征来说明其体内的可能过程,而具体的体内相关性研究鲜有报道。然而,只有当体内存在一定的相关性,并符合相应的模型时,才能通过其体外的特征来说明其体内的过程,或是根据体内过程来指导制剂的处方工艺设计。

2 人工神经网络(ANN)在中药复方缓控释制剂中的应用与创新

ANN 是一种模拟人脑处理信息的程序,是人脑的数字化模型,系由大量神经元通过不同的权重相互连接而成的网络。每个神经元都由 3 部分组成,即输入、数据处理、输出。单个神经元的处理能力很有限,但较多神经元连接成网络后就可精确处理相当复杂的数据。ANN 包括前向型网络、反馈型网络、自组织型神经网络等。目前,ANN 已经广泛应用于药物分析、药动-药效学(PK-PD)、药动学等研究领域^[16],近几年其在中药复方新剂型的研究中也得到了广泛应用。

2.1 ANN 在制剂体内相关性评价领域中的应用

ANN 在缓控释制剂中的应用目前主要围绕于化学药的研究,而在中药复方中的应用并不多。Dowell 等^[17]将 ANN 用于缓释制剂体内相关性的研究中,以体外释放度数据为输入,通过训练最终确定网络的参数,从而可以预测血药浓度。李凌冰等^[18]采用 ANN 并结合药动学模型建立了氯氮平缓释制剂体内相关性评价模型,应用制剂的体内数据与体外累积释放度数据建立体外释放与体内吸收之间的关系,再结合 Wanger-Nelson 方法建立体内吸收分数与血药浓度之间关系,结果所预测的血药浓度与实验所测得的血药浓度基本一致,处方与生物利用度的对应要求一致。Parojčić 等^[19]将 ANN 用于建立药物体内相关性模型 IVIVC,以扑热息痛为模型药,解决了逆卷积分法计算复杂的问题,且由于其具有记忆学习功能,被广泛用于非线性相关性模型的建立。ANN 可模拟以非线性关

系为主的相关性评价模式,结合以上 ANN 应用于制剂体内相关性评价的实例可看出,其应用于中药复方缓控释制剂的评价具有广阔的空间,对于制剂体外释放与生物利用度之间的关联,其表现出良好的应用前景。

2.2 ANN 与中药复方 GRDDS 体内评价方法

中药复方 GRDDS 体内评价一直是制约其产业化和国际化的瓶颈问题,也是中药制剂研究的共性关键问题。目前关于中药复方 GRDDS 的体内相关性评价研究鲜有报道,现有研究大多仅集中在制剂的体外释放,具有较大的片面性,不能有效控制其体内过程,亟待完善与补充。中医药学理论是建立在整体观、动态观以及唯物辩证观基础上,通过考察中药复方制剂的体外溶出特征,司外揣内,将其抽象为“网络模型”的数学思维,对中药复方制剂评价具有很好的指导作用。采用 ANN 模型可将中药复方 GRDDS 的体内释放特征关联起来,探讨其体内外的相关性,依据 GRDDS 主成分体外及体内释放特征,通过对模型药 GRDDS 的制备,结合现代微观物理结构变化、化学成分的特指,探索建立一种符合中药复方 GRDDS 特色的制剂评价体系 and 模式,达到对现代中药制剂基于释放模型之上的系统控制,从而为 GRDDS 制剂的开发和评价打下扎实的基础,有利于促进中医药的现代化和国际化。ANN 应用于中药复方缓控释剂模拟图见图 1。

3 结语

随着新型辅料和制剂新技术的不断涌现,药学工作者应结合疾病的治疗法则、复方中药物主要效应成分的理化性质以及剂型的特点,阐明剂型设计的优越性,并进行相应的创新药物研究。GRDDS 作为一种新型给药系统,在中药复方中的研究将愈来愈广泛,但是作为一种新的剂型要获得批准应用于临床或是被患者接受,最基本的体内过程研究不可或缺。对制剂的体外释放进行简单研究,在没有模型证明体内相关性前提下,就用体外释放等数据来推测药物在体内的过程,显然还缺乏科学依据。ANN 作为一种数学程序,目前已广泛应用于药学领域,如中药材的分类识别、谱效相关性^[20]、临床药学^[21]等方面,其在药学领域中应用的独特优势较为明显。但是,ANN 训练集的建立通常需要较多的样本量,而且样本要具有一定的代表性,数据过多可能会导致模型不稳定等问题。随着 ANN

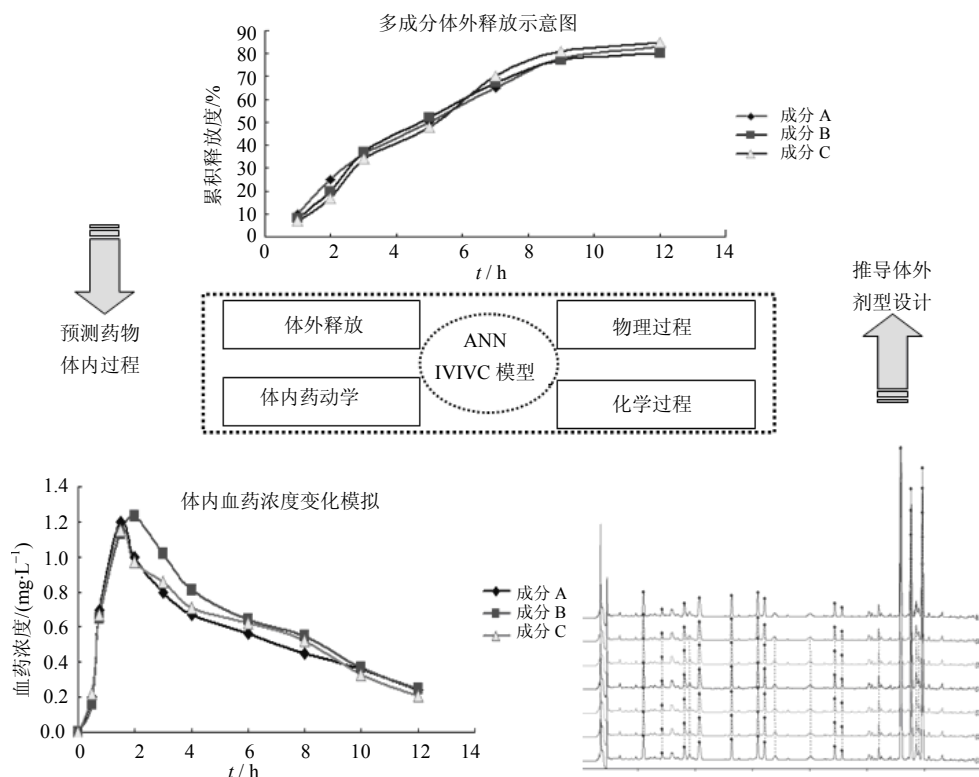


图1 ANN应用于中药复方缓控释剂模拟图

Fig. 1 Mimic diagrams of ANN applied to sustained and controlled release preparations for Chinese medicinal formula

理论和相关技术的不断发展,ANN在中药缓控释剂领域中的应用将会越来越深入。

参考文献

- [1] 许海玉, 张铁军, 赵平, 等. 中药缓控释剂的研究现状及研发思路 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(1): 30-35.
- [2] 廖庆文, 杨宏博, 鄢丹, 等. 左金胃漂浮缓释片的制剂配方研究 [J]. 中草药, 2009, 40(10): 1559-1563.
- [3] 刘陶世, 赵新慧, 狄留庆, 等. 左金胃漂浮缓释片中小檗碱、巴马汀、吴茱萸碱和吴茱萸次碱的体外释放规律和机制研究 [J]. 中草药, 2008, 39(8): 1154-1157.
- [4] Sungthongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S, *et al.* Preparation and *in vitro* evaluation of a multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique [J]. *Int J Pharm*, 2006, 324(2): 136-143.
- [5] 胡志方, 郭慧玲, 胡律江. 中药胃漂浮型控释片辅料种类、配比与载药量的多元相关性研究 [J]. 江西中医学院学报, 2006, 18(6): 32-33.
- [6] Goole J, Vanderbist F, Amighi K. Development and evaluation of new multiple-unit levodopa sustained-release floating dosage forms [J]. *Int J Pharm*, 2007, 334(1/2): 35-41.
- [7] Hamdani J, Moes A J, Amighi K. Development and *in vitro* evaluation of a novel floating multiple unit dosage form obtained by melt pelletization [J]. *Int J Pharm*, 2006, 322(1/2): 96-103.
- [8] 冯浩, 王智民, 陈大为. 马来酸罗格列酮胃漂型缓释片的研究 [J]. 中国药科大学学报, 2002, 33(3): 196-199.
- [9] Steingoetter A, Weishaupt D, Kunz P, *et al.* Magnetic resonance imaging for the *in vivo* evaluation of gastric-retentive tablets [J]. *Pharm Res*, 2003, 20(12): 2001.
- [10] 张朔, 赵莹, 王秋, 等. VB1胃内漂浮片在家兔体内的药物动力学研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2003, 20(5): 332-335.
- [11] 冯亮, 蒋学华, 王凌. 三七总皂苷缓释片的释放性能及体内外相关性研究 [J]. 中国药业, 2009, 18(21): 18-20.
- [12] 黄平, 何春柏, 赵子明, 等. 山楂叶总黄酮缓释片的制备及Beagle犬体内外相关性研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(8): 588-591.
- [13] 袁莹, 冯怡, 徐德生. 中药体内外指纹图谱相关性研究进展 [J]. 中成药, 2009, 31(3): 457-459.
- [14] Dutta S, Qiu Y, Samara E, *et al.* Once-a-day extended

- release dosage form of divalproex sodium III: development and validation of a level A *in vitro-in vivo* correlation (IVIVC) [J]. *J Pharm Sci*, 2005, 94(9): 1949-1956.
- [15] Jelena P, Djuric Z, Jovanovic M, *et al*. Biopharmaceutical characterization of sustained release matrix tablets based on novel carbomer polymers: formulation and *in vivo* investigation [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2005, 30(1/2): 99-104.
- [16] 刘朝晖, 李明亚, 黄榕波. 药代动力学建模的人工神经网络新方法 [J]. 中国临床药理学杂志, 2008, 24(4): 334-338.
- [17] Dowell J A, Hussain A, Devane J, *et al*. Artificial neural networks applied to the *in vitro-in vivo* correlation of an extended-release formulation: initial trials and experience [J]. *J Pharm Sci*, 1999, 88(1): 154-160.
- [18] 李凌冰, 张 娜. 人工神经网络结合药动力学模型设计氯氮平非 pH 依赖型缓释片 [J]. 中国药学杂志, 2005, 40(17): 1323-1326.
- [19] Parojčić J, Ibrić S, Djurić Z, *et al*. An investigation into the usefulness of generalized regression neural network analysis in the development of level A *in vitro-in vivo* correlation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2007, 30(3-4): 264-272.
- [20] 尹永芹, 朱俊访, 沈志滨, 等. 神经网络分析香丹注射液抗心肌缺血有效成分的谱效相关性研究 [J]. 中草药, 2009, 40(8): 1284-1287.
- [21] 余俊先, 史丽敏, 王汝龙, 等. 基于人工神经网络的环孢素 A 个体化给药设计 [J]. 中国药学杂志, 2010, 45(12): 927-930.

《中草药》杂志荣获第二届中国出版政府奖

2011 年 3 月 18 日,“书香中国”第二届中国出版政府奖颁奖典礼在北京展览馆剧场隆重举行。《中草药》杂志荣获第二届中国出版政府奖期刊奖,天津中草药杂志社总经理、《中草药》执行主编陈常青研究员代表《中草药》杂志参加了颁奖典礼。

中国出版政府奖是国家设立的新闻出版行业的最高奖,2007 年首次开奖,每 3 年评选 1 次。第二届中国出版政府奖首次设立期刊奖。经期刊奖评委会办公室精心组织,认真评选,从全国 1 万多种期刊中评选出 59 种获奖期刊,其中期刊奖 20 种(科技类和社科类期刊各 10 种),提名奖 39 种(科技类期刊 19 种,社科类期刊 20 种)。

本届期刊奖评委会评委共 40 位,主要由期刊出版界专家、研究院所和高等院校各学科领域的著名专家学者及有关部门长期从事期刊管理的领导组成。本次评选组织工作充分体现了公平、公正、公开原则,获奖期刊代表了我国期刊业的最高水平,集中体现了我国期刊业近年来改革发展的突出成就,也体现出了党和政府对出版行业改革发展的高度重视和大力支持,体现了鼓励原创,激励创新,推动期刊实现跨越式发展的政策导向,必将激励更多的出版单位、出版人肩负责任,坚守阵地,与时俱进,勇于创新,多出精品力作。

《中草药》杂志于 1970 年创刊,40 余年来,几代编辑工作者一直坚持“质量第一”,坚持普及与提高相结合的办刊方针。杂志以“新”——选题新、发表成果创新性强,“快”——编辑出版速度快,“高”——刊文学术水平和编辑质量高为办刊特色,载文覆盖面广、信息量大、学术水平高。严格遵守国家标准和国际规范,在此次评选中以优质的编校质量,广泛的品牌影响力获得了评委的一致好评,最终脱颖而出。这是《中草药》杂志继获得第二届国家期刊奖、第三届国家期刊奖提名奖、新中国 60 年有影响力的期刊、中国精品科技期刊、百种中国杰出学术期刊等奖项后取得的又一巨大荣誉!

衷心感谢广大读者、作者、编委和协办单位长期以来对《中草药》杂志的关心和支持!让我们携起手来,与时俱进,开拓创新,继续攀登,把中草药杂志社办成“汇集知识的渊薮、传播真理的阵地、探索奥秘的殿堂”,为中药现代化、国际化做出更大贡献!

天津中草药杂志社